

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

P.-M. BARANGER

Ancien élève de l'Ecole Polytechnique

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DES ACIDES ARYL-ARSI-NIQUES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 29 Avril 1931 devant la Commission d'examen.

M. G. BERTRAND.....	<i>Président.</i>
M ^{me} RAMART-LUCAS	} <i>Examineurs.</i>
M. H. MOUTON.....	

IMPRIMERIE
DE L'ATELIER DE CONSTRUCTION DE PUTEAUX

1931

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

P.-M. BARANGER

Ancien élève de l'Ecole Polytechnique

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DES ACIDES ARSYL-ARSI-
NIQUES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le

1931 devant la Commission d'examen.

M. G. BERTRAND.....	<i>Président.</i>
M ^{me} RAMART-LUCAS	} <i>Examineurs.</i>
M. H. MOUTON	

IMPRIMERIE

DE L'ATELIER DE CONSTRUCTION DE PUTEAUX

—
1931

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Profess. honoraires . . . { A. JOANNIS. A. FERNBACH.
H. LE CHATELIER. A. LEDUC.
H. LEBESGUE. E. HÉROUARD.

Emile PICARD	Analyse supérieure et algèbre supérieure.
G. KENIGS.	Mécanique physique et expérimentale.
E. GOURSAT	Calcul différentiel et calcul intégral.
P. JANET.	Electrotechnique générale.
F. WALLERANT	Minéralogie.
P. PAINLEVÉ.	Mécanique analytique et mécanique céleste.
Gabriel BERTRAND.	Chimie biologique.
M ^{me} P. CURIE.	Physique générale et radioactivité.
M. CAULERY	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
G. URBAIN	Chimie générale.
Emile BOREL.	Calcul des probabilités et Physique mathém.
L. MARCHIS	Aviation.
Jean PERRIN.	Chimie physique.
Rémy PERRIER.	Zoologie (Enseignement P. C. N.).
H. ABRAHAM.	Physique.
M. MOLLIARD	Physiologie végétale.
E. CARTAN.	Géométrie supérieure.
L. LAPICQUE.	Physiologie générale.
E. VESSIOT.	Théorie des fonctions et théorie des transformations.
A. COTTON.	Physique générale.
J. DRACH.	Application de l'analyse à la géométrie.
Charles FABRY.	Physique.
Charles PÉREZ.	Zoologie.
Léon BERTRAND.	Géologie structurale et géologie appliquée.
R. LESPIEAU.	Théories chimiques.
E. RABAUD	Biologie expérimentale.
P. PORTIER	Physiologie comparée.
E. BLAISE	Chimie organique.
P.-A. DANGEARD.	Botanique.
Paul MONTEL.	Mécanique rationnelle.
P. WINTREBERT.	Anatomie et histologie comparées.
O. DUBOSCQ	Biologie maritime.
G. JULIA.	Mathématiques générales.
A. MAILHE.	Etude des combustibles.
L. LUTAUD.	Géographie physique et géologie dynamique.
Eugène BLOCH.	Physique théorique et physique céleste.
Henri VILLAT	Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB.	Géologie.
P. PASCAL.	Chimie minérale.
Léon BRILLOUIN.	Théories physiques.
V. AUGER	Chimie appliquée.
E. ESCLANGON.	Astronomie.
G. MAUGUIN.	Minéralogie.
A. MICHEL-LÉVY.	Pétrographie.
E. DARMOIS	Physique.
E. PÉCHARD	Chimie (Enseig ^t P. C. N.).
M. GUICHARD	Chimie minérale.
A. GUILLET	Physique.
L. BLARINGHEM	Botanique.
A. DEREIMS	Géologie.
A. DENJOY.	Calcul différent ^l et intég ^l .
H. BÉNARD	Mécan. des fluides et exp.
G. BRUHAT	Physique.
H. MOUTON	Chimie physique.
L. JOLEAUD.	Paléontologie.
M. JAVILLIER	Chimie biologique.
A. DUFOUR	Physique (P. C. N.).
F. PICARD	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
ROBERT-LÉVY.	Zoologie.
L. DUNOYER	Optique appliquée.
A. GUILLIERMOND.	Botanique (P. C. N.).
A. DEBIERNE	Radioactivité.
M. FRÉCHET	Calcul des Probabilités et Physiques mathémat.
M ^{me} RAMART-LUCAS	Chimie organique.

Secrétaires. A. PACAUD.



A Monsieur Gabriel BERTRAND,

Membre de l'Institut

Professeur de Chimie biologique à la Faculté des Sciences de Paris.

A Monsieur Ernest FOURNEAU,

Membre de l'Académie de Médecine de Paris

Chef du service de Chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur de Paris.

A mes Parents,

A mes Amis.

Ce travail de doctorat a été effectué dans le laboratoire de M. FOURNEAU, chef du service de chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur de Paris.

Je le remercie profondément de son accueil. Je lui dois non seulement des conseils éminents, libéralement donnés, mais encore d'avoir connu une atmosphère idéale de travail et de recherches fécondes.

Je dois aussi beaucoup à Monsieur et à Madame TRÉFOUEL ; leur présence constante, une grâce inépuisable pour écouter et conseiller, me laisseront un souvenir précieux.

Je suis très reconnaissant à M. MOUTON de m'avoir si aimablement guidé dans la partie physico-chimique de ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

PREMIÈRE PARTIE

Étude des procédés de préparation directe des acides
résorcine arsiniques substitués

DEUXIÈME PARTIE

Étude des acides arsiniques dérivés des phénols para substitués

I. — PHÉNOLS PARA SUBSTITUÉS	19
1. <i>Paracrésol</i>	24
2. <i>Paraéthyl-phénol</i>	24
<i>a)</i> Paraacétyl-anisol ;	
<i>b)</i> Paraéthyl-anisol ;	
<i>c)</i> Paraéthyl-phénol.	
3. <i>Parapropyl-phénol</i>	27
<i>a)</i> Chlorure de propionyle ;	
<i>b)</i> Parapropionyl-anisol ;	
<i>c)</i> Parapropyl-anisol ;	
<i>d)</i> Parapropyl-phénol.	

4. *Parabutyl-phénol* 29

- a) Chlorure de butyryle ;
- b) Parabutyryl-anisol ;
- c) Parabutyl-anisol ;
- d) Parabutyl-phénol.

5. *Paraiso pentyl-phénol* 30

- a) Chlorure d'isovaléryle ;
- b) Paraisovaléryl-anisol ;
- c) Paraisopentyl-anisol ;
- d) Paraisopentyl-phénol.

6. *Parahexyl-phénol* 31

- a) Chlorure de caproyle ;
- b) Paracaproyl-anisol ;
- c) Parahexyl-anisol ;
- d) Parahexyl-phénol.

7. *Paraheptyl-phénol* 34

- a) Chlorure d'heptyle ;
- b) Paraheptanoyl-anisol ;
- c) Paraheptyl-anisol ;
- d) Paraheptyl-phénol ;
- e) Autres procédés.

II. — ORTHONITRO-PHÉNOLS PARASUBSTITUÉS 37

- 1. Orthonitro-crésol ;
- 2. Orthonitro-paééthyl-phénol ;
- 3. Orthonitro-parapropyl-phénol ;
- 4. Orthonitro-parabutyl-phénol ;
- 5. Orthonitro-paéheptyl-phénol.

III. — ORTHOAMINO-PHÉNOLS PARASUBSTITUÉS 41

- 1. Orthoamino-paracrésol ;
- 2. Orthoamino-paééthyl-phénol ;
- 3. Orthoamino-parapropyl-phénol ;
- 4. Orthoamino-parabutyl-phénol ;
- 5. Orthoamino-paéheptyl-phénol.

IV. — ORTHOACÉTYLAMINO-PHÉNOLS PARASUBSTITUÉS.	44
1. Orthoacétylamino paracrésol ;	
2. Orthoacétylamino paraéthyl-phénol ;	
3. Orthoacétylamino parapropyl-phénol ;	
4. Orthoacétylamino parabutyl-phénol ;	
5. Orthoacétylamino paraheptyl-phénol.	
V. — ETHÉNYL-AMINOPHÉNOLS PARASUBSTITUÉS	47
1. Ethénylamino paracrésol ;	
2. Ethénylamino 4 éthylphénol ;	
3. Ethénylamino 4 propylphénol ;	
4. Ethénylamino 4 butylphénol ;	
5. Ethénylamino 4 heptylphénol ;	
6. Heptyl 4 benzoxazalone.	
VI. — AMINO 2 ARYL 4 NITRO 5 PHÉNOLS	50
1. Amino 2 méthyl 4 nitro 5 phénol ;	
2. Amino 2 éthyl 4 nitro 5 phénol ;	
3. Amino 2 propyl 4 nitro 5 phénol ;	
4. Amino 2 heptyl 4 nitro 5 phénol ;	
5. Nitro 5 heptyl 4 benzoxazalone.	
VII. — ACIDES NITRO-PHÉNOL ARSINIQUES SUBSTITUÉS	55
1. Acide oxy 2 nitro 4 méthyl 5 phénylarsinique ;	
2. Acide oxy 2 nitro 4 éthyl 5 phénylarsinique ;	
3. Essais de préparation de l'acide oxy 2 nitro 4 propyl 5 phénylarsinique ;	
4. Essais de préparation de l'acide oxy 2 nitro 4 heptyl 5 phénylarsinique.	
VIII. — ACIDES OXY 2 AMINO 4 ARYL 5 PHÉNYLARSINIQUES ET DÉRIVÉS ACÉTYLÉS.	75
1. Acide oxy 2 amino 4 méthyl 5 phénylarsinique ;	
2. Acide oxy 2 amino 4 éthyl 5 phénylarsinique.	
IX. — ACIDES DIOXY 2-4 ARYL 5 PHÉNYLARSINIQUES.	80
1. Acide dioxy 2-4 méthyl 5 phénylarsinique ;	
2. Acide dioxy 2-4 éthyl 5 phénylarsinique.	
CONCLUSIONS. — TABLEAU RÉCAPITULATIF.	83

TROISIÈME PARTIE

Potentiels oxydo-réducteurs des systèmes arsenicaux

1. — REVUE DES TRAVAUX ANTÉRIEURS	88
2. — EXPÉRIENCE ET THÉORIE	106
Hypothèse électronique.	107
Etude mathématique	112
Variation de E en fonction de la proportion de corps réduit	118
Influence du pH sur le potentiel	120
Influence de la température.	125
3. — PARTIE EXPÉRIMENTALE PHYSICO-CHIMIQUE	126
Premier appareil utilisé.	127
Essai de titrage par réduction	130
Essai de titrage par oxydation	131
Méthode des mélanges	132
Caractères des premières mesures	134
Physionomie d'une mesure régulière	142
Détermination du pH des solutions	144
Potentiel oxydo-réducteur du stovarsol	147
Potentiel oxydo-réducteur du 270 FOURNEAU.	157
Potentiel oxydo-réducteur de l'acide phénol arsinique	163
Potentiel oxydo-réducteur de l'acide crésol arsinique	167
Potentiel oxydo-réducteur de l'acide acétylamino 2 oxy 4 phényl arsinique (260 FOURNEAU)	171
Potentiel oxydo-réducteur de l'acide oxy 2 acétyl- amino 4 méthyl 5 phényl arsinique (méthyle 270).	175
Potentiel oxydo-réducteur de l'acide oxy 2 acétyl- amino 4 éthyle 5 phényl arsinique (éthyle 270)	180
Cas des acides nitrorésorcine arsinique et nitrophénol arsinique	182
Essais relatifs à l'acide résorcine arsinique.	191
CRITIQUE DES RÉSULTATS ET SIGNIFICATION	193
CONCLUSIONS	199

CONTRIBUTION

à l'étude des propriétés physico-chimiques et thérapeutiques des acides aryl-arsiniques

INTRODUCTION

Lorsqu'on se propose d'expliquer l'action d'un remède, on est naturellement conduit à envisager un « mécanisme d'action ». Comme dans toute tentative d'explication scientifique, l'esprit cherche un schéma mécanique s'adaptant à un certain nombre de phénomènes et permettant de les prévoir le plus simplement possible. Néanmoins, dans le problème thérapeutique qui nous occupe, parler de « mécanisme d'action » c'est faire l'hypothèse qu'un organisme vivant peut être assimilé à un système mécanique dans lequel chaque phénomène serait défini par un ensemble de déplacements des parties initialement données.

En réalité, nous sommes loin d'une pareille approximation.

Lorsqu'il s'agit d'un remède chimique, on peut, tout au plus, dans les cas favorables, dire que ce remède introduit dans l'organisme est modifié de telle et telle façon, qu'il se concentre dans tel ou tel organe, etc... La première pensée a été d'établir une relation entre la formule chimique et l'action thérapeutique.

Jusqu'ici, aucun résultat satisfaisant : les corps les plus divers ont des actions analogues, témoins les anesthésiques et les hypnotiques, les arsénoïques et les acides arsenicaux, la multitude des antiseptiques. En particulier, dès qu'on cherche à prévoir l'action d'un corps, on s'aperçoit de suite que la classification usuelle, par formules fonctionnelles et schémas géométriques, n'est pas parallèle à celle qui résulterait de l'étude des propriétés thérapeutiques ou physiologiques.

Voici, par exemple, la question des médicaments arsenicaux, si abondamment développée, depuis que les recherches d'ERLICH ont remis en honneur l'antique « élément » magique des alchimistes.

Dans la revue très complète de la question des relations, entre la constitution chimique et l'action thérapeutique, par E. FOURNEAU (*Conférence internationale de Chimie, Bucarest, 22-25 juin 1925*), nous voyons, au sujet des arsenicaux utilisés contre les trypanosomiasés et les spirilloles, que :

Le 606 (dioxy-amino-arséno benzol) s'est trouvé, somme toute, être par hasard le plus actif des corps arsénoïques étudiés ;

Que, dans la série aryl-arsinique, la fonction aminée soi-disant désintoxicante et parasiticide, existe cependant dans l'acide ortho-amino phényl arsinique, corps très toxique et sans action ;

Qu'une deuxième fonction aminée semble favoriser l'élimination du médicament et, par suite, aurait une fonction désintoxicante, que cependant l'acide 3-5 diamino 4 oxyphényl arsinique est plus toxique que l'acide 3 amino 4 oxyphényl arsinique et que son action est très faible;

Que la position du groupe aminé introduit des variations importantes dans l'action et la toxicité;

Que la fonction OH joue un rôle au moins aussi important que la fonction aminée dans l'action trypanocide;

Que l'acétylation de la fonction aminée, augmente l'activité trypanocide lorsque NH^2 est en para et la diminue lorsque NH^2 est en méta, etc...

Bref, il résulte des études comparatives exposées dans ce rapport et effectuées principalement par E. FOURNEAU, M. et M^{me} TRÉFOUËL, NOVARRO-MARTIN (*Annales de l'Institut Pasteur*), qu'on a pu saisir seulement quelques coïncidences fugitives entre la constitution et l'action.

On constate bien des variations, souvent importantes et inattendues, produites par des modifications de la constitution, mais on a nettement l'impression que ces coïncidences et fantômes de règles, lorsqu'on les aperçoit, ne seraient que des cas particuliers d'une règle générale, inconnue, basée sur des propriétés absolument distinctes de celles étudiées.

Somme toute, le classement par formules géométriques et fonctionnelles, établi pour répondre à un ensemble de propriétés chimiques, ne s'applique nullement aux nouvelles propriétés plus fines, accordées à ces corps par la physiologie.

Nous n'avons examiné que des arsenicaux. Des travaux considérables, résumés également dans le rapport de E. FOURNEAU, ont été faits pour déterminer, dans la série

des matières colorantes antiseptiques, des relations analogues entre constitution et action physiologique.

Ici encore, les règles que l'on peut énoncer n'en sont pas; elles comptent des coïncidences ou reproduisent des lambeaux d'une règle plus générale inconnue, basée sur des caractères très différents de ceux examinés, mais nullement traduits par les schémas représentant actuellement nos corps chimiques.

Notre travail s'est porté au début, sur l'étude du cas qui est en général, le plus favorable à la découverte de ces demi-règles, c'est-à-dire sur l'influence dans un corps donné, d'une chaîne linéaire croissante.

Un exemple remarquable de cette influence est celui des résorcines substituées (LÉONARD, *J. Am. Med. Assoc.*, 1924, **33**, 2007), montrant que parmi les homologues de la résorcine, l'hexyl-résorcine possède les propriétés optima comme antiseptique urinaire.

On peut citer dans le même ordre de recherches, conduisant à des succès relatifs, le travail de Charles Edward COULTHARD, Joseph MARSHALL and Frank Leed PYMANN (*J. Chem. Soc.*, 1930, 280-291) sur les alkyl-phénols à chaînes latérales croissantes.

La propriété physiologique étudiée (ici action antiseptique) varie régulièrement avec le nombre de carbones.

Dans une même série d'anesthésiques locaux, l'action physiologique varie régulièrement avec le coefficient de partage et même avec la longueur de la chaîne. (ADAMS, RIDEAL, BURNEIT, JONKINS, DIEGER, *Chemical constitution physiological and physical properties in a series of alkyl paraaminobenzoate*; *Jour. Am. Soc.*, 1926, **48**, 1358).

Le résultat le plus intéressant dans la recherche de tels parallélismes a été obtenu en étudiant, d'une part,

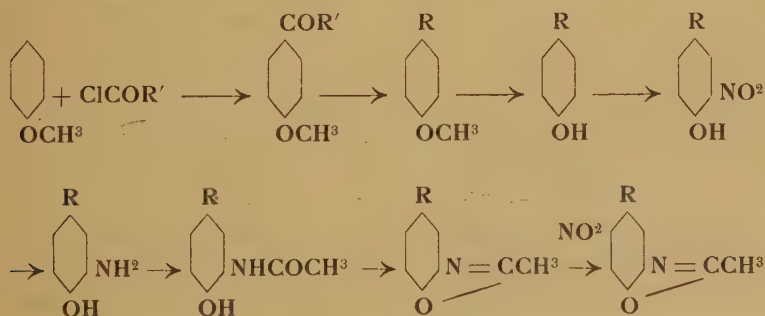
les propriétés physico-chimiques; d'autre part, les propriétés anesthésiques.

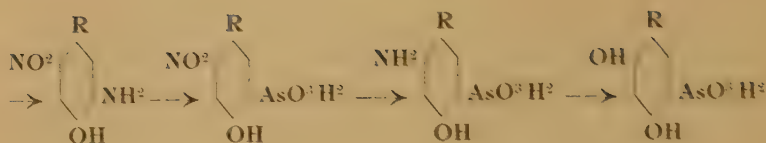
Comme l'a montré dernièrement Gabriel FLORENCE (*Thèse Paris 1928*) à propos des uréides bromés, les lois de MEYER (*Über die Theorie der Alkohol-narcose. Arch. für exp. Path. u Phys* (1899) et OVERTON (*Studien über die Narcose*). de partage de l'anesthésique, entre les lipoides et l'eau, sont vérifiées d'une façon satisfaisante, mais seulement pour une même série chimique (TIFFENEAU, *C. R. Soc. Biol.*, Mars 1923, 540.)

Nos premiers essais se proposaient de préparer des acides résorcine-arsiniques substitués avec des chaînes linéaires croissantes. En effet, l'existence d'un moyen très simple pour faire l'acide résorcine-arsinique (BAUER, *Ber.*, 1915, 48, 6509), laissait supposer que les homologues se formeraient facilement par action directe de l'acide arsénique sur les résorcines substituées. Malheureusement il n'en est rien, les essais pour obtenir un tel résultat furent négatifs; ils sont rapportés plus loin. (1^{re} partie).

Nous avons donc cherché (2^e partie) une méthode détournée pour obtenir ces résorcines.

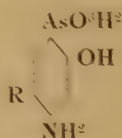
Voici la suite des opérations qui permettent d'arriver au résultat.



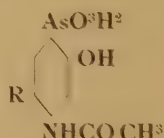


Nous avons été ainsi conduit à mettre au point une fabrication des phénols substitués.

Circonstance intéressante, dans la suite des opérations, on passe par le corps :



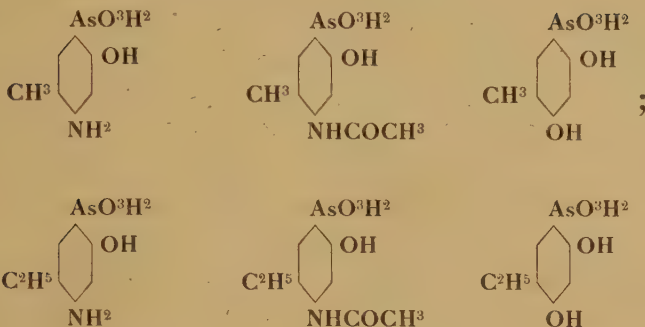
ce corps acétylé donne :



c'est-à-dire l'homologue du 270 FOURXEAU qui est, parmi les homologues de position du stovarsol (acide 3 acétylamino 4 oxyphénylarsinique), le plus actif sur les trypanosomiasés $\left(\frac{C}{T} = \frac{1}{20}\right)$. (C = dose curative ; T = dose tolérée).

Il résulte de notre travail, que la réaction de BART (fixation de AsO^3H^2 à la place de NH^2) se heurte à des difficultés de plus en plus grandes lorsque R augmente. Les rendements sont de 40 % pour $\text{R} = \text{CH}^3$ (opération à 60°), de 38 % pour $\text{R} = \text{C}^2\text{H}^5$ (opération à basse température durant un mois), de 0 % pour $\text{R} = \text{C}^3\text{H}^7$ et au delà.

D'autre part, les dérivés arsenicaux :



ont des indices thérapeutiques mauvais et très inférieurs pour les homologues du 270 FOURNEAU à ceux de ce produit.

Ainsi l'addition d'un méthyle ou d'un éthyle modifie complètement les propriétés thérapeutiques et d'ailleurs aussi profondément, la possibilité de réaction du groupe NH^2 dans la réaction de BART.

Cela nous a conduit à chercher ailleurs que dans la constitution schématique, la clef des variations des propriétés thérapeutiques et à envisager les modifications dans la structure électronique et l'équilibre interne de la molécule comme capitales. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de chercher une relation entre les propriétés physiologiques et certaines propriétés physiques en rapport avec le régime d'équilibre interne des électrons, régime qui préside aux combinaisons chimiques et probablement, quoique d'une façon encore très obscure, à toutes les propriétés des édifices moléculaires.

C'est d'ailleurs par l'étude de ces propriétés qu'on peut espérer élucider peu à peu, le mystère des con-

structions électroniques. Au surplus, il n'est pas impossible que des propriétés physiologiques permettent des rapprochements féconds entre des corps chimiques, divers en apparence ou inversement, et donnent ainsi des renseignements sur leur constitution électronique.

En se basant sur des considérations physico-chimiques (potentiels oxydo-réducteurs, 3^e Partie), notre travail s'est alors attaché à éclaircir le point particulier suivant :

L'action physiologique (toxique et curative) d'un arsenical dépend-elle de sa transformation, *in vivo*, en arsénoxyde ?

EHRlich avait déjà fait à ce sujet l'hypothèse que l'arsénoxyde serait la forme active des arsenicaux employés dans la syphilis et les trypanosomiasés.

L'atoxyl, *in vitro*, tue les trypanosomes à la concentration de 5 %, tandis que l'oxyde correspondant est mortel à la dose de 1/100.000^e.

Si donc la forme arsénoxyde est la forme directement active sur les parasites, ou tout au moins intermédiaire dans le processus curatif, il faudrait admettre que pour agir, les arsénoïques doivent être oxydés (VOEGTLIN et SMITH, *J. Pharmacol.*, 1920, **16**, 199); (VOEGTLIN, *Physiol. Reviews*, 1925, **5**, 79) et les acides arsenicaux réduits en arsénoxydes.

L'activité, dans ce cas, dépendrait des facteurs suivants :

I. *Possibilité de réduction ou d'oxydation en arsénoxyde ;*

II. *Vitesse d'élimination du produit sous une forme ou sous une autre ;*

III. *Vitesse de réduction ou d'oxydation.*

Ce dernier facteur réglant avec le précédent l'efficacité thérapeutique, puisqu'une telle efficacité dépendrait de la quantité d'arsénoxyde fabriquée à chaque instant.

Les premier et troisième facteurs doivent être selon nous en relation avec les **potentiels oxydo-réducteurs des systèmes** :

Acide arsenical/arsénoxyde,
Arsénoxyde/arsénoïque,

d'une part, et d'autre part, avec les potentiels oxydo-réducteurs de certains milieux organiques, jusqu'ici inconnus et inaccessibles, appartenant soit à l'organisme malade, soit à l'organisme du parasite et dans lequel se feraient ces réductions ou ces oxydations.

Rien n'empêche de supposer que de tels potentiels oxydo-réducteurs existent, puisque un potentiel oxydo-réducteur correspond, par définition, à un équilibre et que l'organisme humain semble se présenter comme un admirable ensemble de systèmes en équilibre, de systèmes « tamponnés » (sinon toutefois de systèmes réversibles, au sens thermodynamique du mot).

Dans cet ordre d'idées et pour préciser ces vues, il convient de citer les systèmes oxydo-réducteurs physiologiques, dont l'étude est à l'ordre du jour et l'importance non douteuse.

Ainsi les systèmes : cystéine, cystine; glutathion (oxydé et réduit), qui sont des aminos acides de formule générale : RSH ou RSSH (selon que ces corps sont oxydés ou réduits), seraient des exemples de substances définies, réparties dans les différents organes et leur conférant des propriétés oxydo-réductrices spéciales.

L'étude de ces propriétés est de plus en plus à l'ordre

du jour. R. FABRE (*J. pharm. chem.*, 1929 (8), **9**, 925-42) insiste sur le rôle « tampon » et stabilisant du glutathion, vis-à-vis du potentiel oxydo-réducteur, dans les organes et les tissus vivants.

Différents auteurs dosent le glutathion ou les substances sulfhydrilées dans différents tissus et organes, étudient leur relation avec leur pouvoir réducteur, avec la croissance des tissus cancéreux (VIVIANO et LECLoux, *Arch. int. de Phys.*, 1930, **32**, I), etc... Tout récemment, Georges-Alek-Crocker Gough et Harold KING (*J. Chem. Soc.*, 1930, 667) émettent l'hypothèse de l'importance de ces corps, préparent différents acides arsenicaux arsén oxydes et thio-arsénites; ils supposent que les corps sulfhydrilés biologiques réduiraient les acides arsenicaux en arsén oxydes. La combinaison de ces arsén oxydes et des substances RSH seraient peu à peu hydrolysées en libérant ainsi l'arsén oxyde, agent supposé seul efficace.

Ces vues rappellent les expériences de C. LEVADITI, T. E. ANDREWS et M^{lle} Y. MANIN (*Bull. soc. path. exot.*, 1928, p. 67), d'après lesquelles l'activité trypanocide des mélanges d'atoxyl et d'extraits d'organes (trypanotoxyl), tels que : foie, capsules surrénales, reins, sang seraient dans un rapport partiel, avec la présence du glutathion. Ceci plaiderait en faveur de la réduction des acides arsiniques en arsén oxydes, à l'intérieur de ces organes, comme condition préalable de l'activité trypanocide et spirochéticide. La combinaison ultérieure de l'arsén oxyde avec les corps sulfhydrilés, conformément aux hypothèses des auteurs déjà cités et de VOEGTLIN (*Physiolog. Review*, 1925, t. **5**, p. 63) pourrait alors intervenir pour fixer l'arsén oxyde, en régler la distribution *in vivo*, ou même provoquer les accidents toxiques par suppression des

corps sulfhydrylés nécessaires à l'équilibre vital des cellules.

Citons encore le système : hémoglobine, métahémoglobine étudié par J.-B. CONANT et FIESER (*J. of Biol. Chem.*, 1925, **62**, 598).

Voici également le « cytochrome », pigment coloré trouvé dans les tissus des vertébrés, des invertébrés et même des plantes (KEILIN, *On Cytochrom a respiratory pigment, common to animal yeast an higher plants. Proc. Soc. Lond. B.*, 1925, **98**, 312). (*Comparative study of Turacin and Heamatin and its bearing on Cytochrom, Ibid.* 1926, **100**, 129). (EULER H., H. FINK und H. HELLSTROM, *Über das Cytochrom der Hefezellen. II. Z. physiol. Chem.* 1927, **169**, 10), et susceptible d'exister sous une forme oxydée ou réduite. L'énumération de tels corps ne s'arrête pas là. Dans son ouvrage *Oxydation-Réduction potentielle*, MICHAELIS cite encore le Warburgs' Athmungs Ferment, l'hermidine, l'échinochrome, la luciférine et, tout récemment, E. REDS, LOB, P. REISS (*Cr. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 1060). P. REISS, J. ROCHE (*Ibid.*, 1930, 1156) signalent et mesurent un potentiel oxydo-réducteur dans le corps vitré du lapin et du bœuf.

Bref, la présence de systèmes oxydo-réducteurs pourrait entraîner dans les milieux vivants, l'existence d'un potentiel oxydo-réducteur déterminé, **qui réglerait l'oxydation et la réduction des corps arsenicaux introduits.**

Nous exposerons plus loin (3^e Partie) les tentatives faites pour déterminer les potentiels oxydo-réducteurs des arsenicaux et nous montrerons que certains acides arsenicaux, étudiés ou non par nous, donnent avec les arsén oxydes des potentiels bien définis.

En comparant ces potentiels avec les indices théra-

peutiques : C et T (dose curative et dose tolérée) nous montrerons que le 270 FOURNEAU, médicament arsenical le plus actif sur les trypanosomes, parmi ceux étudiés, possède un potentiel oxydo-réducteur très différent des potentiels obtenus avec les autres acides essayés et particulièrement avec les homologues méthylés et éthylés du 270, thérapeutiquement inactifs.

Nous verrons quelles conclusions peuvent être tirées relativement aux hypothèses sur l'activité des acides arsenicaux dans ses rapports avec la formation d'oxyde d'arsine.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DES PROCÉDÉS DE PRÉPARATION DIRECTE DES ACIDES RÉSORCINE ARSINIQUES SUBSTITUÉS

BAUER a montré que l'acide arsénique se fixe facilement sur la résorcine pour donner l'acide résorcine-arsinique. Cet acide se prépare de la façon suivante : 110 grammes de résorcine sont chauffés au bain-marie avec une solution d'acide arsénique du commerce à 75° Baumé (environ 83 %) ; après dissolution approximative, il se sépare au bout de quelques heures des cristaux et la masse fluide se transforme en une bouillie cristalline.

Il paraît avantageux de chauffer deux jours en vase ouvert. Les cristaux sont ensuite broyés avec de l'acide acétique, essorés et libérés des impuretés par lavage à l'acide acétique. Le rendement total est de 64 % (nous avons même obtenu 73 %).

Cette même réaction est appliquée avec succès, par BAUER aux éthers mono et diméthyliques de la résorcine. Il semblait donc possible de l'étendre aux résorcines substituées en cherchant des conditions favorables de température, d'hydratation, de durée. On sait, en effet, que le groupe AsO^3H^2 , possède une stabilité variable

devant la température, l'acidité, etc. Il n'est pas rare, et nous en donnerons un exemple (deuxième partie), de chercher très longtemps les conditions de réussite d'une réaction de BART et de voir passer les rendements de 0 à 30 %, simplement en modifiant légèrement l'alcalinité ou la température. De même, certains acides arsenicaux perdent très facilement leur arsenic par simple chauffage avec HCl dilué, alors que l'acide phényl arsinique, par exemple, peut impunément être recristallisé dans l'acide nitrique à 48° Baumé.

Nous avons donc effectué dix essais de fixation de l'acide arsénique sur l'éthyl résorcine. On a fait varier la température de 70° à 150°, la durée de chauffage de 30 heures à 15 jours, l'hydratation, en opérant, soit en tubes scellés, soit en vase ouvert, soit avec l'anhydride arsénique hydratée, soit avec de l'acide arsénique sirupeux à 83 %, car il est certain que l'état physique de l'acide doit intervenir.

Dans tous les cas, la réaction s'est présentée de façon analogue : au bout d'un certain temps, il se forme au sein de la masse homogène, des cristaux apparents sur les parois du vase ; ces cristaux grossissent peu à peu. Si on fait des prélèvements, on constate que l'insoluble dans l'acide acétique augmente avec le temps ; ces cristaux sont partiellement solubles dans le carbonate de soude 10 % à froid, entièrement solubles dans la soude diluée, ou le carbonate chaud.

Posés sur une spatule métallique, ils se décomposent avec une odeur arsenicale sans charbonner. Ces cristaux sont constitués par de l'acide arsénieux, ce qui montre qu'il y a eu oxydation de la matière organique et réduction correspondante de l'acide arsénique.

Pour isoler l'acide arsinique hypothétiquement formé et dont nous ne connaissions pas les propriétés, nous avons employé les moyens suivants, plus ou moins combinés :

Traitement à l'acide acétique pour séparer l'acide arsenical, supposé insoluble, des produits organiques résineux. Dissolution dans le carbonate des produits solides. Précipitation des solutions sodiques, après traitement au noir carboraffin. Évaporation à sec, reprise par l'eau, pour dissoudre les sels minéraux solubles à l'exclusion de l'acide arsenical supposé insoluble dans l'eau, ou par le méthanol pour dissoudre le seul acide arsenical, supposé soluble dans l'alcool, que l'on évapore ensuite à sec.

Les opérations : reprise par le carbonate, acidification, évaporation à sec dans le vide, etc. sont répétées plusieurs fois, pour éliminer les résines, les produits colorés d'oxydation de la résorcine, les traces d'acide arsénieux et d'acide arsénique. Les eaux-mères sont toujours concentrées et les résidus solides, toujours examinés et soumis à des essais de purification s'il y a lieu. Ceux ainsi obtenus, par précipitation ou évaporation sont essayés à la flamme. Tous les acides arsénicaux ont, en effet, la propriété de se décomposer en charbonnant, fusant et répandant une odeur arsenicale caractéristique.

Ces différents essais furent tous négatifs⁽¹⁾ ; ils n'ont jamais donné, en milieu aqueux, de précipité d'acide arsenical par HCl, ainsi qu'il est de règle, pour la plupart des acides arsenicaux connus insolubles dans l'eau. Les résidus solides obtenus n'ont jamais présenté les caractères des acides arsenicaux, même à l'état de traces.

(1) Cet échec est à rapprocher des résultats négatifs obtenus par Octorino-Rodolfo PEPE (*Revista de la facultad de ciencias quimicas* (5), 105-179, 1928) dans l'essai d'extension de la réaction de BÉCHAMP aux ortho et paranitrophénols.

Devant l'échec de ces différents essais, nous avons essayé de partir de l'acide résorcine arsinique, facile à préparer, et de fixer sur le noyau le reste : COCH^3 . Nous avons donc fait réagir sur l'acide résorcine arsinique, l'acide acétique ou l'anhydride acétique, en présence de ZnCl^2 et à l'abri de l'humidité. Quatre essais ont été effectués soit à 120° , soit à 150° (en tube scellé) les durées de réaction variant de 4 à 17 heures.

Nous n'avons jamais obtenu de produit arsenical; finalement nous abandonnons la voie de la préparation directe. La réussite, si elle est possible, dépend de la recherche minutieuse des conditions étroites favorables à la formation et à la stabilité des acides en question.

Tableau résumant les conditions expérimentales
des essais de condensation avec AsO^4H^3

MOLÉCULES d'éthyle ⁽¹⁾ résorcine	$(\text{AsO}^4\text{H}^3 + 3/4\text{H}^2\text{O})$ (acide sirupeux ou $\text{As}^2\text{O}^5 + \text{eau}$)	TEMPÉRATURE	DURÉE	CONDITIONS
			heures	
0,05	0,065	70°	80	Vase ouvert
»	0,03	»	570	»
»	0,065	80°	180	»
»	»	90°	60	»
»	»	»	120	»
»	0,03	95°	60	»
»	0,07	»	48	Tube scellé
»	»	100°	48	»
»	0,03	115°	48	»
»	0,07	150°	16	»

(1) L'éthyle résorcine a été préparée par la méthode de FREAT, B. JOHNSON et Villard W. KONGE (*Am. Chem. Soc.*, 1913, **35**, 1014), soit : réduction de l'acétyl résorcine, au moyen de l'amalgame de zinc et de l'acide HCl . L'acétyl résorcine se prépare avec des rendements excellents (70 %) par la méthode de NENCKI et SIEBER (*J. Pr. Ch.* (2) 1887, **23**, 147).

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DES ACIDES ARSINIQUES DÉRIVÉS DES PHÉNOLS PARA SUBSTITUÉS

Le but et la marche suivie sont exposés plus haut (page 5). Nous avons d'abord mis au point une méthode générale permettant de préparer, avec de bons rendements, les phénols para substitués.

Ensuite nous avons appliqué à ces phénols la suite des réactions schématiquement décrites page 5. En réalité, pour gagner du temps et être de suite fixés sur la possibilité des réactions en question, nous avons commencé à les appliquer aux termes phénoliques extrêmes, c'est-à-dire au méthyl-phénol et à l'heptyl-phénol. Nous avons facilement obtenu les dérivés du méthyl-phénol mais la préparation des dérivés de l'heptyl-phénol a été plus laborieuse. La réaction finale de BART sur l'aminonitro-heptyl-phénol, n'a donné aucun résultat.

Cet insuccès nous a fait supposer que l'introduction de AsO^3H^2 , par la réaction de BART sur les nitro-amino-phénols en question, dépendait de la longueur de la chaîne arylique, de telle sorte qu'il convenait de l'essayer

sur les homologues inférieurs du crésol : éthyl, propyl, butyl-phénol, afin d'observer l'influence de la chaîne. Nous avons donc préparé ensuite la série de l'éthyl-phénol.

Sur l'amino 2 éthyl 4 nitro 5 phénol la réaction de BART ne réussit pas dans les conditions habituelles, c'est-à-dire, en milieu acide à 40°. Après de nombreux essais, nous avons obtenu les conditions favorables : opération en milieu basique, à basse température, décomposition du composé diazoïque très lente et durant 30 jours.

Avec le dérivé homologue suivant : amino 2 propyl 4 nitro 5 phénol, la réaction de BART donne dans toutes les conditions étudiées des rendements nuls. L'augmentation du nombre de carbones de la chaîne semble donc intervenir défavorablement.

Nous avons vérifié sur le terme suivant : amino 2 butyl 4 nitro 5 phénol que le BART est réellement interdit par la longueur de la chaîne.

Les essais physiologiques des produits arsenicaux préparés à partir du crésol et de l'éthyl-phénol sont rapportés dans cette deuxième partie, *in fine*. Ils montrent l'influence défavorable de l'introduction d'une chaîne de plus en plus longue dans la molécule du 270 FOURNEAU et nous amènent ainsi à envisager le problème des relations chimico-thérapeutiques sous une forme, exposée dans l'introduction, et à laquelle la troisième partie s'efforcera d'apporter une réponse partielle.

Pour faciliter l'exposition, l'abrégé et faire ressortir les analogies ou les variations dans les propriétés et les préparations des corps décrits, appartenant à des séries homologues, nous exposerons à la suite les opérations relatives aux termes homologues.

I. — PHÉNOLS PARASUBSTITUÉS

Ainsi qu'il résulte du schéma de la page 5, nous avons d'abord dû mettre au point une préparation des phénols parasubstitués : $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ avec $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$. Nous nous sommes arrêtés à la méthode suivante :

Partir de l'anisol, préparer l'acyl-anisol en faisant agir le chlorure d'acide sur l'anisol en solution dans le CS_2 et en présence de AlCl_3 . On obtient, si on opère en présence d'un grand excès d'anisol et suffisamment lentement, un rendement quantitatif en para acyl-anisol. L'acyl-anisol est réduit par la méthode de CLEMMENSEN et l'alkyl-anisol obtenu, déméthylé par HBr .

M. L. BOUVAULT (*Cr.* 133, 742) décrit la méthode de préparation de l'acétyl-anisol, que nous avons utilisé sans modification, pour préparer les homologues supérieurs acylés de l'anisol. Il décrit également dans la même publication, la déméthylation de l'acétyl-anisol par HBr , gazeux, jusqu'à saponification de 50 % du produit; une action plus prolongée de HBr , résinifiant une partie de l'acétyl-anisol. Cette résinification provient de la présence du groupe cétonique. Nous avons donc réduit au préalable, le groupe cétonique et déméthylé ensuite l'alkyl-anisol ainsi obtenu.

Examinons d'abord la **réduction**. La méthode de CLEMMENSEN est bien connue; cependant elle a donné lieu à plusieurs remarques.

Dans la préparation de l'éthyl phénol, par exemple, à partir de la paraoxy-acétophénone ou du propyl-phé-

nol, à partir de la propiophénone, Erik CLEMMENSEN, (1914, *B.* 47. 51-53) emploie les proportions suivantes :

100 grammes de Zn amalgamé;
25 grammes de cétone;
500 grammes d'HCl (1 p HCl pur, 2 p eau).

La réduction exige une addition constante d'HCl pur pour maintenir une concentration suffisante nécessaire à la réduction. L'auteur (1913, *B.* 46, 1839) à propos de la réduction d'acétyl-benzène en éthyl-benzène, pose qu'une réduction insuffisante conduit au styrolène: $C^6H^5CH = CH^2$.

Nous avons utilisé du Zn en poudre : 1.000 grammes de Zn pour 200 grammes de cétone. L'amalgame est formé de la façon suivante : 1.000 g. de Zn en poudre sont jetés dans 2.000 cm^3 d'eau ; on ajoute peu à peu, en agitant vigoureusement, 50 grammes de $HgCl^2$. Il y a échauffement et déplacement immédiat du Hg par le Zn. Une prise d'essai dans le liquide surnageant ne donne plus les réactions du Hg. Ensuite, chauffer à l'ébullition deux heures. L'amalgame est prêt à servir. Cette ébullition est nécessaire, sinon le rendement de la réduction peut être diminué de 20 %.

On ajoute 1.000 cm^3 d'HCl dilué (1 vol. HCl, 5 vol. d'eau) en agitant et chauffant légèrement, on constate que la cétone disparaît entièrement en moins de quinze minutes. Il n'y a pas dissolution, comme le dit CLEMMENSEN, mais adsorption (ou combinaison) par le Zn, de telle sorte qu'à ce moment on peut siphonner l'HCl dilué pour le remplacer par de l'HCl, 5N (2.000 cm^3).

On chauffe à l'ébullition et la réduction commence. Le produit réduit se rassemble à la surface ; toutes les quatre heures, siphonner et remplacer par de l'HCl, 5N,

jusqu'à consommation du Zn. Les portions siphonnées sont réunies et extraites à l'éther.

Nous venons de signaler l'adsorption de la cétone par le Zn. La question se posait de savoir si nous avions affaire à une combinaison ou à une adsorption. Pour y répondre, nous avons exécuté les essais suivants : Nous avons préparé du Zn amalgamé suivant le mode décrit plus haut. Quelques grammes d'amalgame sont introduits dans des tubes à essai, on ajoute quelques décigrammes d'un des corps suivants :

Cyclohexanone ;
Oxyde de mésityle ;
Alcool toluilique ;
Diéthyl carbinol ;
Iso-valéryl-anisol ;
Benzène ;
Pinène ;

puis quelques cm^3 d'HCl dilué. On chauffe légèrement et on agite violemment. Les substances ajoutées disparaissent du liquide tandis que le Zn se prend en pelotes. Le résultat est le même avec du zinc non amalgamé. Nous avons donc affaire à un phénomène d'absorption. Le zinc filtré et séché présente une structure spongieuse et garde l'odeur du corps absorbé. C'est d'ailleurs grâce à cette particularité de l'adsorption que nous avons pu facilement réduire d'un coup 1.000 grammes de cétone sans utiliser de trop grands volumes d'HCl.

Examinons maintenant la **déméthylation**. La méthode employée par Ernest CHARRON et Démétrius ZAMANOS (*Cr.*, 133, 742), utilisant HBr gazeux et opérant sur l'acétyl-anisol en suspension dans l'eau bouillante, donne lieu à la formation de résines, si on dépasse 50 % de la déméthylation. Il faut attribuer cette résinification à la

présence de la fonction cétonique. Nous avons donc au préalable, réduit cette fonction par la méthode précédemment exposée et, ensuite, nous avons procédé à la déméthylation quantitative de l'alkyl-anisol.

Des essais de déméthylation de l'acétyl-anisol avec HBr aqueux 65 % n'ont donné aucun résultat. Avec HBr aqueux 65 % additionné d'acide acétique, jusqu'à dissolution de l'acétyl-anisol, le rendement d'une opération de trois heures est de 20 % environ. Finalement nous adoptons le procédé suivant :

Dissoudre 300 grammes d'alkyl-anisol dans 200 grammes d'acide acétique ; chauffer à l'ébullition en faisant passer l'acide HBr gazeux jusqu'à déméthylation totale.

Le rendement est quantitatif. Si on augmente la dilution dans l'acide acétique, l'opération devient beaucoup plus longue.

Cette méthode de préparation des phénols à partir de l'anisol est générale ; elle donne d'excellents rendements. La réaction de FRIEDEL et CRAFT sur les anisols donne des dérivés paras, si on opère à température ordinaire et lentement.

Nous avons, d'ailleurs, utilisé ou essayé d'autres méthodes. En particulier, nous avons appliqué au phénol la réaction, si pratique dans la série de la résorcine, qui consiste pour obtenir les acyl-résorcines, à faire agir les acides sur la résorcine en présence de $ZnCl_2$.

Cette réaction s'applique, en effet, quoique avec de mauvais rendements, à l'acide acétique (H. PAULY et K. LOCKEMANN, 1915, *B.* 48, 1-30 ; MICHAEL et PALMER, *Ann.*, 7, 277) ; à l'acide propionique (GOLDZWEIG, KAISER, *J. Pr.* (2) 43, 86). Mais lorsqu'on passe aux termes supérieurs, la réaction est de plus en plus difficile, on obtient

des éthers phénoliques, mais peu ou pas d'acyl-phénols. De tels essais seront rapportés plus loin. Il convient également de citer la préparation de l'oxyacéto-phénone par action du chlorure d'acétyle sur le phénol, en présence de FeCl_3 (NENCKI, *B.* **30**, 1768). Cette méthode donne de mauvais rendements et l'usage de FeCl_3 anhydre, très hygroscopique (à ajouter peu à peu) est très désagréable.

Nous avons également essayé la transposition des éthers phénoliques par AlCl_3 : Migration de FRIES, utilisée par AUWERS et MAUSS, sans indication de rendement (1928, *B.* **61**, 416-421). Cette réaction qui marche bien pour les résorcines (*Brevet anglais* n° 287.967, de sir W. J. POPE) et pour l'acétate de phényle, n'a pas donné de résultats satisfaisants avec les éthers des phénols supérieurs. ZnCl_2 ne réussit pas davantage.

Une méthode séduisante qui s'applique à la résorcine (préparation de la cyclohexyl- et de la benzyl-résorcine, par exemple) consiste à faire agir directement l'alcool sur le phénol, en présence d'un condensant déshydratant tel que ZnCl_2 ou SO^4H^8 et à haute température.

Nous avons essayé de transposer l'heptylate de phényle par passage sur de la terre d'infusoire chauffée entre 300° et 400° ; nous n'avons jamais obtenu de transposition.

Quant à l'action directe des chlorures d'acides sur les phénols en présence de AlCl_3 , possible en théorie, c'est une opération qui donne, avec de mauvais rendements, principalement des dérivés orthos (1).

(1) Au moment de mettre sous presse nous apprenons que MM. SANDULESCO et GIRARD (*Bt.* 1930, p. 1300) ont préparé des acyl-phénols par cette réaction, avec des rendements de 45 à 56 % en dérivé ortho et de 29 à 41 % en dérivé para, en opérant sans solvant à haute température et en présence de AlCl_3 très finement pulvérisé, d'une fabrication spéciale. Les constantes physiques données par les auteurs pour les paraphénols sont identiques aux nôtres.

Par cette méthode, ROSENMUND, Hermann SCHULTZ (*Arch. Pharm. u. Ber. deut. Pharmaz. Ges.*, 1927, **265**, 308-319., C. 3184), après BEHN (*D. R. P.*, 1927, 95.901) obtiennent les dérivés orthoacylés du thymol et du propyl-phénol, en opérant en solution nitrobenzénique.

Dans le cas de l'heptyl-phénol, nous avons constaté que le FRIEDEL et CRAFT réussissait convenablement, en opérant sur l'heptylate de phényle, mais il n'y a pas intérêt à employer ce corps, plutôt que l'anisol.

Préparation des phénols

1. *Paracrésol* $C^6H^4(OH)_1(CH^3)_4$; on utilise le produit du commerce.

2. *Paraéthyl-phénol* $C^6H^4(OH)_1(C^2H^5)_4$.

a) *Acétyl-anisol* $C^6H^4(OCH^3)_1(COCH^3)_4$.

200 grammes de chlorure d'acétyle ;

500 grammes d'anisol ;

300 grammes d' $AlCl^3$;

500 grammes de sulfure de carbone anhydre.

Mélanger le chlorure d'aluminium et le sulfure de carbone, ajouter peu à peu l'anisol, en refroidissant par de l'eau et évitant l'échauffement. L'anisol se combine au chlorure d'Al en donnant un composé d'addition : $CH^3O.C^6H^5.AlCl^3$, brun, soluble dans le sulfure de carbone. Ajouter goutte à goutte, très lentement, le chlorure d'acétyle en refroidissant par l'eau ; jeter sur la glace, laver à l'eau chlorhydrique, à l'eau pure, séparer la couche sulfo-carbonique, sécher sur $CaCl^2$, chasser le solvant, distiller. On obtient 350 grammes d'acétyl-anisol pur (théorie : 390) cristallisé. $Eb = 258^\circ$, $Eb_{15} = 146^\circ$; $F = 38^\circ-39^\circ$ (de l'alcool) ; Semicarbazone. $F = 202^\circ$.

Appareil. — Ballon à trois tubulures pour l'agitation mécanique, l'ampoule à brome et le réfrigérant ascendant. Celui-ci est prolongé par une tubulure traversant un flacon de garde et débouchant dans un vase d'eau courante pour entraîner HCl et CS².

BIBLIOGRAPHIE : GATTERMANN, EHRHART, MAISCH, *B.* 238, 1202 ; HOLLEMAN, *R.* 10, 215 ; CHARRON, ZAMANOS, *Cr.* 133, 742 ; BOU, *Bl.* (3) 17, 1021.

b) *Ethyl-anisol* C⁶H⁴(OCH³)₄(C²H⁵)₄.

5.000 grammes de zinc en poudre amalgamé (avec 250 g. HgCl²) ;
1.000 grammes d'acétyl-anisol.

On ajoute 2.000 cm³ d'HCl N/20, on mélange violemment en agitant la masse de zinc et en chauffant légèrement, de façon à provoquer l'absorption complète de l'acétyl-anisol par le zinc, celui-ci se réunit en pelotes spongieuses. On siphonne le liquide et on ajoute 2.000 cm³ d'HCl N/5. On chauffe à l'ébullition, le produit se rassemble à la surface en huile, on siphonne toutes les quatre heures et remplace par de l'acide HCl N/5. On continue cette opération jusqu'à consommation des 4/5 du zinc. On réunit les eaux siphonnées, extrait à l'éther, lave, sèche, distille après avoir chassé le solvant. On obtient 750 grammes d'éthyl-anisol pur. (Le rendement (86 %) est très diminué si l'amalgame n'est pas, au préalable, chauffé deux heures à l'ébullition). E₁₀ = 83°-84°.

Le produit possède une odeur anisée très agréable. Dans la distillation, on recueille deux produits cristallisés : F = 134° et F = 65°, dont nous nous proposons de faire l'étude plus tard. Des produits analogues, ont été obtenus avec les termes homologues supérieurs et paraissent être le résultat de la condensation de deux

ou trois molécules de cétone, avec élimination d'eau et réduction.

BIBLIOGRAPHIE. — L'éthyl-anisol est obtenu par méthylation du phénol correspondant par MOCHENER : *B.* 34, 1262 ; KLAGES, EPPELSHEIM : *B.* 36, 3593.

Il est obtenu par réduction du paravinyl-anisol ; K et E (Eb. = 199°-200°).

Il est obtenu par réduction de l'acétyl-anisol par Treat B. JOHNSON and W. H. HODGE, *Am. Chem. Soc.* 35, 1018 (1913), Eb = 195°-198°.

c) *Ethyl-phénol.*

300 grammes d'acétyl-anisol ;
200 grammes d'acide acétique.

On fait passer un courant d'HBr gazeux, en maintenant la solution acétique à l'ébullition. La déméthylation est totale quand une prise d'essai étendue d'eau est entièrement soluble dans la soude diluée. L'opération dure quatre à cinq heures. L'HBr est produit par action de l'acide HBr à 66° B. sur le tribromure de phosphore (1 vol. d'HBr et 1 vol. PBr³ chauffé légèrement).

Appareil. — Un flacon à trois tubulures pour l'arrivée de HBr, le réfrigérant ascendant, le remplissage ou les prises d'essai. Le gaz HBr est lavé dans un flacon contenant un peu d'acide acétique qui retient le brome. Après passage dans un ballon de sûreté, il barbotte dans la solution à déméthyliser, puis est évacué, ou mieux, envoyé dans un second appareil monté en série avec le premier.

L'opération terminée, on distille l'acide acétique dans le vide, reprend par l'éther, lave à l'eau carbonatée, sèche la solution étherée et rectifie après avoir chassé l'éther. Le produit passe pur. Rt = 93 %.

Il est cristallisé en longues aiguilles.

Odeur d'écurie. Il donne une coloration gris bleu avec FeCl_3 . $F = 45^\circ\text{-}46^\circ$ (du benzène); $E_b = 217^\circ$.

BIBLIOGRAPHIE. — D'après ERRERA : *G.* 14, 484; AUER : *B.* 17, 670; s'obtient par action de l'éthanol sur le phénol en présence de ZnCl_2 . $F = 47^\circ$.

D'après ZINCKE : *A.* 322, 187; par fusion alcaline de l'éthyl-benzène sulfoné. $F = 47^\circ$.

D'après Erik CLEMMENSEN : *B.* 47, 51 (1914); par réduction de la paraoxyacéto-phénone au moyen de l'amalgame de Zn. $F = 45^\circ\text{-}46^\circ$.

3. Parapropyl-phénol $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_1(\text{CH}^2\text{CH}^2\text{CH}^3)_4$.

a) Chlorure de propionyle $\text{CH}^3\text{CH}^2\text{COCl}$.

750 grammes d'acide propionique;
1.250 grammes de PCl_3 .

Nous employons la méthode décrite par Velyco NICOLITCH : *Thèse sur le dédoublement optique dans la série aryl-arsinique*, p. 13 (Paris 1928).

L'acide propionique du commerce est soigneusement rectifié avec une colonne Vigreux de 90 cm. On utilise la portion passant entre $135^\circ\text{-}143^\circ$ (point d'ébullition théorique : 141°).

La chloruration est effectuée par le PCl_3 employé en quantité théorique : chauffer légèrement au bain-marie, ajouter peu à peu le PCl_3 , chauffer jusqu'à cessation du dégagement gazeux, décanter le liquide pour le séparer de P^2O^3 . Distiller. On obtient 610 grammes de chlorure de propionyle pur : $R_t = 65\%$. $E_b. = 80^\circ$.

b) Parapropionyl-anisol $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}^3)_1(\text{COC}^2\text{H}^5)_4$.

1.000 grammes d'anisol;
450 grammes de chlorure de propionyle;
900 grammes d' AlCl_3 ;
700 grammes CS^2 anhydre.

Opérer comme pour l'acétyl-anisol.

On obtient 750 grammes de paraproponyl-anisol pur :

Rt = 93 % ; Eb.₁₉ = 149°-150° ; F. = 20°5.

Semicarbazone, F = 177°.

c) *Parapropyl-anisol* $C^6H^4(OCH^3)_1(C^3H^7)_4$.

3.500 grammes d'amalgame de zinc ;

750 grammes de propionyl anisol.

On opère comme précédemment pour l'acétyl-anisol.

On obtient : 470 grammes de propyl-anisol pur :

Rt = 70 % ; Eb.₂₂ = 107°.

C'est un liquide d'odeur anisée, plus fine que celle de l'éthyl-anisol.

BIBLIOGRAPHIE. — Elle se rattache à la littérature de l'anéthol, à partir duquel il a été préparé : KLAGES, *B*, 32, 1437 ; ORNDORFF, MORTON. *Am.*, 23, 196 ; HENRARD, *C*, 1907. I, 343 ; DAUFRESNE, *B*, 3, 324, *A. Ch.* (8), 408.

Eb.₇₆₀ = 213°-215° suivant les auteurs.

d) *Parapropyl-phénol*.

450 grammes de propyl-anisol ;

320 cm³ d'acide acétique.

On opère comme pour l'éthyl-phénol : Rt = 90 % ; Eb.₁₉ = 120° ; F = 20°-21°.

Odeur analogue à celle de l'éthyl-phénol. Donnant avec FeCl³ en solution hydroalcoolique une légère coloration verte.

Ce phénol reste très facilement en surfusion.

Nous avons également préparé ce corps par réduc-

tion du propionyl-phénol obtenu directement par action de l'acide propionique sur le phénol : $Eb_{.21} = 125^{\circ}$.

BIBLIOGRAPHIE. — Obtenu par fusion alcaline : SPICA, *G*, 8, 411 ; par réduction du propionyl-phénol : Erik CLEMMENSEN, *B*, 47, 51 qui donne : $Eb_{.748} = 228^{\circ}$; $F = 21^{\circ}-22^{\circ}$.

4. *Parabutyl-phénol* $C^6H^4(OH)_1(CH^2CH^2CH^2CH^3)^4$.

a) *Chlorure de butyryle* $CH^3CH^2CH^2COCl$.

680 grammes d'acide butyrique ;
1.000 grammes de chlorure de thionyle.

On chauffe au bain-marie jusqu'à cessation du dégagement gazeux, on sépare par distillation 730 grammes de chlorure de butyryle passant entre 100° et 101° : $Rt = 91,4\%$.

b) *Parabutryl-anisol* $C^6H^4(OCH^3)_1(COC^3H^7)_4$.

500 grammes de chlorure d'acide ;
1.000 grammes d' $AlCl^3$;
1.000 grammes d'anisol ;
1.000 grammes de CS^2 anhydre.

On opère comme pour les homologues inférieurs et on obtient 762 g. de cétone : $Rt = 91\%$; $Eb_{.49} = 158^{\circ}-159^{\circ}$; $F. = 21^{\circ}-22^{\circ}$.

Semicarbazone : $F. = 183^{\circ}$.

BIBLIOGRAPHIE. — Ce corps est préparé par Siegfried SKRAUP et Franz NIETEN, *B*, 57, 130 (1924), par action de 115 grammes de chlorure de butyryle sur 115 grammes d'anisol dans 300 grammes d'éther de pétrole et en présence de 100 grammes de $AlCl^3$: $Rt = 43\%$; $Eb_{.20} = 161^{\circ}-171^{\circ}$; $F = -3^{\circ}$.

Le rendement que nous avons obtenu est double. Quant au point de fusion donné par ces auteurs nous pensons qu'il a été pris sur un produit impur (passant sur 10°).

c) *Parabutyl-anisol* $C^6H^4(OCH^3)_1 (C^4H^9)_4$.

700 grammes de parabutyryl-anisol ;
4.000 grammes de Zn amalgamé.

On obtient 580 grammes de butyl-anisol : Rt = 90 %
passant à Eb.₃₃ = 130°.

Odeur anisée très agréable.

BIBLIOGRAPHIE. — Obtenu par réduction du butényl correspondant : KLAGES, *B*, 37, 3.999 ; par réduction du butyryl-anisol : SKRAUP et NIETEN, *B*, 57, 1301, avec un rendement de 75 %. Ces auteurs donnent : Eb.₂₀ = 122°-123° ; Eb.₇₆₀ = 223°-224°, ce qui correspond avec notre point d'ébullition : Eb. = 130° sous 30 mm.

d) *Parabutyl-phénol*.

580 grammes de butyl-anisol ;
400 cm³ d'acide acétique.

sont traités comme précédemment par HBr.

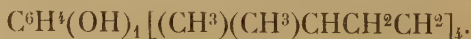
On obtient 495 grammes : Rt = 93,5 % de produit passant à Eb.₁₈ = 138°-139°.

Ne cristallise pas. Odeur agréable. Se colore en vert par FeCl³ en solution hydroalcoolique.

BIBLIOGRAPHIE. — Obtenu par R. READ and D. B. ; MULLIN, *Am. Chem. Soc.*, 50, 1763 qui donnent : Eb.₀ = 121°-123° à partir du butylbenzène.

Préparé aussi par : *Noves Organic Chemistry*, H. HOLT et C^o, New-York (1903).

5. *Paraiso pentyl phénol*.



a) *Chlorure d'isovaléryle* $\begin{smallmatrix} CH^3 \\ | \\ CH^3 \end{smallmatrix} > CH^1CH^2CHCl$.

1.000 grammes d'acide iso-valérianique : Eb. = 173° ;
1.000 grammes d'PCl³.

On obtient 776 g. de chlorure d'acide : Eb.₇₆₀ = 113°-116°, difficile à séparer de POCl³ : Eb. = 107°.

b) *Isovaléryl-anisol* $C^6H^4(OCH^3)_1(COC^4H^9)_4$.

1.000 grammes d'anisol ;
776 grammes de chlorure d'acide ;
900 grammes d' $AlCl^3$;
2.000 grammes d' CS^2 anhydre.

En opérant comme précédemment on recueille en rectifiant : 985 grammes d'isovaléryl-anisol : $Rt = 80 \%$;
 $Eb_{.25} = 167^\circ$.

Semicarbazone : $F = 220^\circ$. Déc.

c) *Isopentyl-anisol* $C^6H^4(OCH^3)_1(C^5H^{11})_4$.

985 grammes d'isovaléryl anisol ;
5.000 grammes de zinc amalgamé.

On obtient 500 grammes d'isopentyl-anisol : $Rt = 56 \%$;
 $Eb_{.17} = 121^\circ$.

Odeur anisée très fine.

BIBLIOGRAPHIE. — Corps non décrit. On trouve seulement le pentyl-anisol normal : $Eb_{.14} = 124-125^\circ$ décrit par SKRAUP et NIETEN, *b*, 57, 1301.

d) *Isopentyl-phénol*.

300 grammes d'isopentyl-anisol ;
200 grammes d'acide acétique.

On obtient 200 grammes de produit pur : $Eb_{.44} = 126^\circ$;
ne cristallise pas par refroidissement.

Légère odeur agréable. Donne avec $FeCl^3$ en solution hydroalcoolique une coloration vert pâle.

6. *Parahexyl-phénol* $C^6H^4(OH)_1(C^6H^{13})_4$.

La matière première utilisée, est l'acide caproïque du commerce. Cet acide est rectifié avec une colonne Vigreux

de 90 centimètres, il passe aux environs de 200° sous 755 millimètres.

Les points d'ébullition trouvés dans la littérature sont tous supérieurs à 200°. On trouve, par exemple, d'après LIEBEN (A. 18, 128); $Eb_{.760} = 204^{\circ}-205^{\circ}$.

Pour l'acide iso-caproïque, on trouve $Eb. = 200^{\circ}-201^{\circ}$ (BENTLEY, PERKIN. Soc. 73, 49).

Nous partons donc d'un acide contenant des traces d'acides ramifiés, impossible à séparer par distillation. Nous espérons que les produits dérivés obtenus dans la suite, se prêteraient à une purification, en réalité nous n'avons jamais pu éliminer les traces d'impuretés initiales, et toutes nos constantes seront inférieures à celles déjà données pour ces produits.

a) *Chlorure de caproyle* $C^5H^{11}COCl$.

1.000 grammes d'acide caproïque ;
1.000 grammes de PCl^3 .

On laisse au bain-marie jusqu'à cessation du dégagement d' HCl . On obtient finalement 915 grammes de chlorure d'acide : $Eb. = 145^{\circ}-152^{\circ}$: $Rt = 77\%$.

BIBLIOGRAPHIE. — Le chlorure de caproyle normal est donné comme passant à $Eb. = 151^{\circ}-153^{\circ}$ par : NORSTEDT, WAHLFORSS, B, 25, Ref. 637., à $Eb. = 150^{\circ}-153^{\circ}$ par REITTER (Ph. Ch. 36, 138).

b) *Paracaproyl-anisol* $C^6H^4(OCH^3)_4(COC^5H^{11})_4$.

1.000 grammes d'anisol ;
915 grammes de chlorure d'acide ;
700 grammes d' $AlCl^3$;
2.000 cm^3 de CS^2 .

On obtient : 1.140 g. de caproyl-anisol $Rt = 100\%$;
 $Eb_{.20} = 190^{\circ}$; $F = 37^{\circ}$ (du méthanol).

Semi-carbazone $F = 129^{\circ}$.

BIBLIOGRAPHIE. — Le caproyl-anisol a été préparé par SKRAUP et NIETEN, *b*, 57, 1301, par action du chlorure de caproyle (une partie) sur l'anisol (trois parties dans l'éther de pétrole) en présence d' AlCl_3 ; $\text{Rt} = 52,1\%$; $F = 41^{\circ}$. On voit que le point de fusion est légèrement supérieur au nôtre.

c) *Paraheptyl-anisol* $\text{C}^6\text{H}^4(\text{OCH}^3)_1(\text{C}^6\text{H}^{13})_4$.

1.130 grammes de caproyl-anisol;
5.000 grammes de Zn amalgamé.

On obtient 500 grammes de produit ($\text{Rt} = 50\%$) passant à : $\text{Eb}_{.17} = 142^{\circ}$.

Odeur très légère et agréable d'anis.

BIBLIOGRAPHIE. — Obtenu par réduction du caproyl-anisol avec un rendement de $39,4\%$, par SKRAUP et NIETEN, *b*, 57, 1302. $\text{Eb}_{.15} = 152^{\circ}$.

d) *Paraheptyl-phénol*.

300 grammes d'heptyl-anisol;
200 grammes d'acide acétique.

Traitement habituel. On obtient : 215 grammes de produit passant à point fixe : $\text{Rt} = 76\%$; $\text{Eb}_{.48} = 156^{\circ}$ - 157° .

Cristallise par refroidissement, $F = 21^{\circ}$ - 22° .

Très légère odeur ; donne, avec FeCl_3 en solution hydroalcoolique, une coloration vert pâle.

BIBLIOGRAPHIE. — Préparé dernièrement par Ch. Edw. COULTHARD, J. MARSHALL et Frank lee PYMANN (*J. Chem. Soc.*, 1930, 280-291), par réduction de la cétone correspondante, obtenue avec un rendement de 8% en faisant agir l'acide heptylique sur le phénol en présence de ZnCl_2 . Ces auteurs donnent : $\text{Eb}_{.15} = 155^{\circ}$ et $F = 29^{\circ}$.

Ainsi le produit que nous avons obtenu possède le même point d'ébullition que celui de ces auteurs, mais le point de fusion est plus bas ; nous avons essayé de

nous rapprocher de la valeur : 29° , donnée par COULTHARD, MARSHALL et PYMANN, mais malgré plusieurs distillations et recristallisations nous n'avons pas pratiquement augmenté le point de fusion de plus de $0,5^{\circ}$.

Nous n'avons pas cru utile de recommencer la préparation de ce phénol avec de l'acide caproïque pur, normal : il est légitime de penser que la méthode qui a réussi, avec les autres termes réussirait également ici avec des rendements comparables.

7. Paraheptyl phénol $C^6H^4(OH)_1(C^7H^{15})_4$

a) Chlorure d'heptyle $C^6H^{13}COCl$.

1.300 grammes d'acide heptylique;
1.100 grammes PCl^3

on obtient : 1.300 g. de chlorure d'heptyle $Eb_{760} = 172^{\circ}$,
 $Eb_{20} = 80^{\circ}$.

b) Heptanoyl-anisol $C^6H^4(OCH^3)_1(C^6H^{13}CO)_4$.

1.000 grammes de chlorure d'heptyle;
2.000 grammes d'anisol;
2.000 grammes d' $AlCl^3$;
1.000 cm^3 de CS^2

on obtient 1.460 g. de produit ($Rt = 99 \%$) $Eb_{25} = 203^{\circ}$,
 $F = 43^{\circ}$, semicarbazone : $F = 130^{\circ}$.

BIBLIOGRAPHIE. — Préparé par SKRAUP et NIETEN, en solution dans l'éther de pétrole avec un rendement de $44,3 \%$ $Eb_{17} = 192^{\circ}$, $F = 40^{\circ}$.

c) Heptyl anisol $C^6H^4(OCH^3)_1(C^7H^{15})_4$.

1.000 grammes d'heptanoyl-anisol;
5.000 grammes d'amalgame de Zn

on obtient 725 g. d'heptyl-anisol ($R_t = 78\%$) $E_{b_{23}} = 164^\circ$.
Odeur très faiblement anisée.

BIBLIOGRAPHIE. — Préparé par SKRAUP et NIETEN par réduction de la cétone correspondante avec un rendement de 53,7 %.

Les rendements de nos réductions sont supérieurs à ceux de SKRAUP et NIETEN d'environ 20 à 30 % ; nous attribuons cette amélioration au fait que nous terminons la réduction en milieu HCl concentré, grâce au remplacement perpétuel par siphonnage du liquide acide dans lequel s'effectue la réduction. $E_{b_{17}} = 161^\circ - 162^\circ$.

d) Heptyl phénol.

500 grammes d'heptyl-anisol ;
400 grammes d'acide acétique

on recueille 400 g. d'heptyl-phénol ($R_t = 87\%$) $E_{b_{21}} = 176^\circ$,
 $E_{b_1} = 132^\circ$, $F = 26^\circ$.

Ce phénol donne avec $FeCl^3$ en solution hydro-alco-
olique une coloration verte.

Le sel de soude est peu soluble à froid, en chauffant
il donne une solution savonneuse.

BIBLIOGRAPHIE. — Préparé par COULTHARD, MARSHALL et PYMANN,
(*J. Chem. Soc.*, 1930, 280-291) par réduction de l'heptoyl-phénol.
 $F = 24^\circ$, $E_{b_{15}} = 165^\circ$.

e) Autres procédés.

M. Jean MATTI, qui a bien voulu m'aider à préparer la
série de l'heptyl-phénol, a étudié divers procédés de pré-
paration de ce phénol, d'où il résulte que la meilleure
méthode est celle décrite. Voici brièvement les résultats
de ces essais :

1° Action de l'acide heptylique sur le phénol en présence
de $ZnCl^2$.

100 grammes d'acide heptylique,
100 grammes de phénol,
200 grammes de $ZnCl^2$ anhydre,

sont chauffés à 170° pendant quatre heures. On obtient quelques grammes d'heptanoyl-phénol ($E_{b_{21}} = 234^\circ$, $F = 92^\circ$) donnant une coloration rouge avec $FeCl^3$ en milieu hydroalcoolique. Ce même corps est obtenu plus loin par saponification de l'heptylate d'heptanoyl-phénol.

Il est, d'autre part, décrit par Ch. Edwart COULTHART, Joseph MARSHALL et Frank Lee PYMANN (*J. Chem. Soc.*, 1930, 280-291) qui l'obtiennent par la même réaction avec des rendements de 9 %.

C'est le meilleur résultat obtenu; d'autres essais, à température plus basse et plus haute, n'ont pas réussi.

En préparant au préalable, l'heptylate de phényle, que l'on suppose être le stade intermédiaire dans de telles réactions, conformément à ce qui se passe avec les éthers de la résorcine (*brevet anglais*, W. J. POPE 287.967) et en essayant de le transposer avec $ZnCl^2$ ou $AlCl^3$ on n'obtient pas de meilleurs résultats.

2° *Action de chlorure d'heptyle sur l'acétate de phényle.* — On opère en présence de $AlCl^3$ et on obtient quelques grammes de paraheptanoyl-phénol.

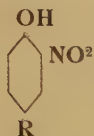
3° *Action du chlorure d'heptyle sur l'heptylate de phényle.*

Avec 400 grammes d'heptylate de phényle,
200 grammes de chlorure d'heptyle,
500 grammes de Cs^2 ,
500 grammes d' $AlCl^3$,

on obtient 370 grammes de paraheptanoyl-heptylate de phényle ($E_{b_{21}} = 208^\circ$).

Ce corps saponifié par la soude donne le para heptanoyl-phénol ($E_{b_{21}} = 234^\circ$, $F = 92^\circ$) et ce phénol réduit par le Zn amalgamé donne l'heptyl-phénol déjà décrit.

II. — ORTHONITRO-PHÉNOL PARASUBSTITUÉS



Tous les phénols se nitrent avec la plus grande facilité en ortho. Nous opérons, soit en solution benzénique, soit en solution acétique et utilisons l'acide nitrique comme agent nitrant.

Il importe d'opérer à basse température et avec de l'acide nitrique étendu, sinon la proportion du produit dinitré augmente très rapidement avec la concentration de l'acide nitrique. S. VEIBEL (*Chemical abstract* **23**, 3909) montre que l'acide NO^3H , N/14 nitre déjà les phénols et que l'acide, 4N, donne lieu à des dérivés dinitrés.

1. Orthonitro-crésol ($\text{R} = \text{CH}^3$).

La méthode employée est celle décrite par SCHULTZ (*B.* **40**. 4324) avec cette différence, que nous opérons au-dessous de -5° au lieu d'opérer à 20° . Des essais à cette température ont, en effet, donné de mauvais rendements; SCHULTZ indique 89 %, nous n'avons obtenu que 35 %. Finalement, les conditions suivantes sont adoptées :

- a) 150 grammes de paracrésol;
300 grammes de benzène;
- b) 450 grammes de NO^3H (acide ordinaire étendu de son volume d'eau).

Le crésol est dissout dans le benzène; on refroidit par

le mélange glace-sel et on ajoute goutte à goutte, en agitant vigoureusement, l'acide nitrique. Il faut soigneusement veiller à ce que la température ne dépasse pas -5° , si possible, et jamais 0° , car les rendements sont alors très diminués par formation de produits d'oxydation, ce qui donne lieu à un dégagement de vapeurs nitreuses.

L'opération terminée, on sépare la couche benzénique et on lave plusieurs fois à l'eau. Il ne faut pas laver au carbonate, en effet, les orthonitro-phénols sont solubles dans le carbonate de soude par suite du voisinage des deux groupes NO^2 et OH .

On soumet ensuite la solution benzénique à l'entraînement à la vapeur d'eau; le benzène est rapidement entraîné, l'orthonitro-crésol passe lentement sous forme d'une huile jaunâtre. Après repos d'environ une nuit, dans un endroit frais, le nitro-crésol cristallise dans l'eau, on le sépare et on obtient ainsi 200 grammes de nitro-crésol pratiquement pur ($\text{Rt} = 100\%$) $\text{F} = 32^{\circ}$.

Le nitro-crésol cristallise de l'alcool aqueux en aiguilles jaunes; il est peu soluble dans l'eau.

2. *Oxy 1 éthyl 2 nitro 2 benzène.* (Orthonitro paraéthyl-phénol) ($\text{R} = \text{C}^2\text{H}^5$)

Un premier essai, sur 10 grammes d'éthyl-phénol, 30 grammes de benzène et 30 grammes d'acide nitrique (15 cm^3 d'acide ordinaire + 15 cm^3 d'eau), donne en opérant comme pour le crésol, un rendement de 90 %. Il est difficile de garder ce rendement lorsqu'on opère sur 100 grammes, car le refroidissement convenable est malaisé. Finalement, nous utilisons l'acide nitrique plus

étendu, ce qui permet d'avoir une réaction beaucoup plus douce, se maintenant facilement à zéro degré.

- a) 100 grammes d'éthyl-phénol;
300 grammes de benzène.
- b) 300 grammes d'acide nitrique (190 cm^3 ac. ord.,
 110 cm^3 d'eau).

On laisse tomber goutte à goutte le mélange nitrant en agitant mécaniquement et refroidissant aux environs de zéro. On continue à agiter une heure après la dernière goutte d'acide. On décante la couche benzénique, on lave à l'eau plusieurs fois et on entraîne à la vapeur d'eau le nitro-éthyl-phénol. Celui-ci est difficile à entraîner; on obtient un rendement de 85 %. Pour purifier le nitré qui est liquide, on le rectifie dans le vide ($E_b = 133^\circ$, $F = 1^\circ - 2^\circ$).

3. *Oxy 1 propyl 4 nitro 6 benzène* (orthonitropara-propyl phénol ($R = C^3H^7$))

La nitration des phénols est moins délicate lorsque la chaîne s'allonge. A partir du propyl-phénol, nous pouvons opérer en milieu acétique sans crainte d'oxydation. On obtient d'ailleurs de meilleurs rendements en solution acétique qu'en solution benzénique.

- a) 250 grammes de propyl-phénol;
750 grammes d'acide acétique.
- b) 120 cm^3 de NO^3H à 36° ;
 240 cm^3 d'eau.

On nitre entre 0° et 10° ; on étend d'eau; l'huile brune qui se sépare est extraite à l'éther, la solution étherée lavée à l'eau, séchée, évaporée, et le résidu distillé sous pression très réduite; on obtient 240 grammes de produit. ($R_t = 72\%$ pur.) $E_3 = 124^\circ$.

On vérifie qu'on a bien affaire au produit mononitré, en réduisant le groupe NO^2 par l'hydrosulfite (quantité théorique) en solution alcaline. La fin de la réduction est signalée par la décoloration de la solution. Nous n'avons pas pu faire cristalliser ce nitro-phénol.

4. *Oxy 1 butyl 4 nitro 6 benzène* (orthonitro-para-butyl-phénol) ($\text{R} = \text{C}^4\text{H}^9$)

a) 466 grammes de butyl-phénol;
1.400 cm^3 d'acide acétique.

b) 215 cm^3 de NO^3H à 36°B ;
430 cm^3 d'eau.

On opère entre 0° et 5° et termine comme précédemment. On obtient finalement 458 grammes de produit, soit un rendement de 71 %. ($\text{Eb}_{3,5} = 125^\circ$.)

Le produit est liquide à la température ordinaire.

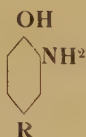
5. *Oxy 1 heptyl 4 nitro 6 benzène* (orthonitro-para-heptyl-phénol) ($\text{R} = \text{C}^7\text{H}^{15}$)

a) 83 grammes d'heptyl-phénol;
240 cm^3 d'acide acétique.

b) 53 cm^3 d'acide nitrique 36°B ;
90 cm^3 d'eau.

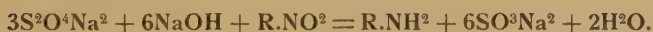
On nitre entre 6° et 10° ; le produit nitré commence à se séparer en fin de nitration, sous forme de flocons jaunes; on agite deux heures après l'addition d'acide nitrique. On essore. Les eaux-mères, par addition d'eau, abandonnent un supplément de produit se prenant en masse par séjour à la glacière. Le produit brut est recristallisé dans l'alcool; on obtient 80 grammes, soit un rendement de 87 %, de produit pur. $\text{F} = 38^\circ$; $\text{Eb}_3 = 149^\circ\text{-}150^\circ$.

III. — ORTHOAMINO PHÉNOLS PARASUBSTITUÉS



Les nitrophénols précédemment obtenus sont transformés en amino-phénols correspondants. Le réducteur employé est l'hydrosulfite de soude. On emploie la quantité théorique en solution sodique.

La réaction de réduction est la suivante :



Cette réduction est presque immédiate, elle est pratiquement quantitative.

Les amino-phénols substitués sont relativement stables, à l'inverse des phénols non substitués. L'influence du groupe fixé en para par rapport à OH stabilise donc ces amino-phénols que l'on peut conserver facilement à l'air sans les voir se colorer par oxydation.

1. *Oxy 1 méthyl 4 amino 6 phénol* (orthoamino crésol ($\text{R} = \text{CH}^3$))

a) 143 grammes de nitro-crésol (1 mol.).

945 grammes de lessive de soude étendue à 3.500 cm³ (7 mol.).

b) 640 grammes d'hydrosulfite du commerce (3 mol.).

Le nitro-crésol est dissout dans la solution sodique ; on ajoute peu à peu l'hydrosulfite ; il y a échauffement,

au bout d'une demi-heure la réduction est achevée, ainsi que le montre la décoloration. On laisse refroidir et on précipite l'amino-phénol par l'acide acétique en quantité théorique. Etant donné le milieu réducteur, on ne peut employer d'indicateurs colorés pour déceler la fin de la neutralisation de Na du sel phénolique par l'acide acétique. On recueille 80 grammes de produit; en réalité, la réduction est quantitative, mais il reste du produit en solution dans la liqueur acide. L'amino-crésol se présente en paillettes. On le recristallise dans l'eau chaude contenant une trace d'hydrosulfite : $F = 135^\circ$ (déc.).

C'est le point de fusion donné par NOELTING et KOHN (1884, *B*, 17, 351) et par G. ODDO, E. PUXEDDA (1905, *B*, 38, 2754).

2. *Oxy 1 phényl 4 amino 6 benzène* (orthoamino-paraéthyl phénol) ($R = C^2H^5$)

- a*) 167 grammes d'éthyl-phénol (1 mol.);
945 grammes de lessive de soude étendue à 3.500 cm^3 ;
- b*) 640 grammes d'hydrosulfite de Na (3 mol.).

b est versé dans *a*, progressivement, en agitant; la décoloration annonce la fin de la réduction. On laisse refroidir et on ajoute la quantité théorique d'acide acétique (61 grammes). L'amino-phénol précipite légèrement brun. Rendement quantitatif. Pour le purifier, on le dissout dans la quantité théorique de soude 2N et après avoir ajouté une trace d'hydrosulfite, on filtre et précipite à chaud par l'acide acétique. On reçoit l'amino-phénol en paillettes légèrement colorées. Après une dernière cristallisation dans l'eau chaude on l'obtient incolore : $F = 137^\circ\text{--}138^\circ$ (bloc déc.).

3. *Oxy 1 propyl 4 amino 6 benzène* (orthoamino-parapropyl phénol) ($R = C^3H^7$)

- a) 151 grammes de nitropropyl-phénol ;
945 grammes de lessive de soude étendue à 3.500 cm^3 ;
- b) 640 grammes d'hydrosulfite de Na.

On opère comme précédemment. Rendement quantitatif. Il n'est pas nécessaire d'isoler l'amino ; on peut le soumettre tel quel, c'est-à-dire brut et humide, à l'acétylation.

Recristallisé dans l'eau bouillante, il fond sur le bloc en se décomposant : $F = 143^\circ$ (déc.).

4. *Oxy 1 butyl 4 amino 6 benzène* (orthoamino-parabutyl phénol) ($R = C^4H^9$)

- a) 165 grammes de nitrobutyl phénol ;
945 grammes de lessive de soude étendue à 3.500 cm^3 ;
- b) 640 grammes d'hydrosulfite.

On opère comme précédemment et on obtient, avec un rendement quantitatif, l'amino-phénol, qui est soumis immédiatement, sans recristallisation ni dessiccation, à l'acétylation.

Recristallisé dans l'eau bouillante il fond à 138° (déc.).

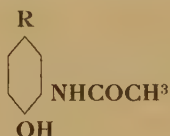
5. *Oxy 1 heptyl 4 amino 6 benzène* (orthoamino-paraheptyl phénol) ($R = C^7H^{15}$)

- a) 237 grammes de nitroheptyl-phénol ;
945 grammes de lessive de soude étendue à 3.500 cm^3 ;
- b) 640 grammes d'hydrosulfite.

Le nitro-heptyl phénol est dissous à chaud car le sel de Na est peu soluble. On ajoute l'hydrosulfite en agitant. La réduction est quantitative. En dissolvant l'amino dans

l'alcool bouillant, agitant avec du noir, filtrant et additionnant d'eau froide, le produit précipite. $F = 130^{\circ}$ (bloc. déc.).

IV. — ORTHOACÉTYLAMINO-PHÉNOL PARASUBSTITUÉS



Toutes les acétylations des amino-phénols précédemment décrits ont été faites très facilement par action de l'anhydride acétique sur les amino-phénols en suspension dans l'eau. On peut d'ailleurs utiliser l'amino-phénol brut, non séché, de l'opération précédente.

L'anhydride acétique, en quantité théorique plus 20 %, est ajouté, peu à peu, en agitant énergiquement dans une suspension de l'amino-phénol dans 15 fois son poids d'eau. La réaction dégage de la chaleur, on l'achève en maintenant plusieurs heures au bain-marie.

Il arrive que l'amino-phénol se rassemble en pelotes et celles-ci, sous l'action de l'anhydride acétique, se recouvrent superficiellement d'une couche protectrice empêchant la réaction d'être complète. On élimine cet inconvénient en divisant soigneusement l'amino et en agitant très énergiquement avec un agitateur mécanique.

L'acétylation est totale; on s'en assure en faisant une prise d'essai des particules solides, disséminées dans le liquide, et en s'assurant que la réaction caractéristique du groupe amino ne se produit plus. Pour cela on acidule par quelques gouttes d'HCl et ajoute 1 centimètre cube

d'une solution de nitrite de soude afin de diazoter les groupes NH^2 présents. Le mélange est versé dans une solution alcaline de résorcine. Il y a formation ou non d'une matière colorante azoïque caractéristique, ce qui renseigne sur la fin de la réaction d'acétylation.

Pratiquement, lorsqu'on recueille l'acétylamino-phénol par filtration, on ne retrouve pas la totalité du produit, par suite de la solubilité de l'acétylamino dans l'acide acétique étendu. On peut d'ailleurs, en neutralisant par CO^3Na^2 et concentrant dans le vide, récupérer l'acétylamino resté en solution.

Les orthoacétylamino-phénols se décomposant par la chaleur en méthyl benzoxazols, il en résulte que les points de fusion sont mal définis. Nous donnons les points de fusion instantanés sur bain de mercure.

1. *Oxy 1 acétylamino 2 méthyl 4 benzène* (ortho-acétylamino paracrésol) ($\text{R} = \text{CH}^3$)

a) 200 grammes d'aminocrésol ;
300 grammes d'eau ;

b) 200 grammes d'anhydride acétique.

Rendement quantitatif. L'acétylamino-crésol se présente en longues aiguilles (de l'eau). $F = 159^\circ\text{-}160^\circ$.

C'est le point de fusion donné par NOELTING et KOHN (B, 17, 361).

2. *Oxy 1 acétylamino 2 éthyl 4 benzène* (ortho-acétylamino paraéthyl phénol) ($\text{R} = \text{C}^2\text{H}^5$)

Se prépare comme le précédent et sur le produit brut de réduction du nitroéthyl-phénol. Il est purifié par pré-

cipitation à chaud d'une solution alcaline étendue par la quantité théorique d'acide acétique. A partir du nitro-phénol le rendement en acétylaminophénol est de 95 %.

L'acétylaminoéthyl-phénol est très soluble dans l'eau chaude d'où il a été recristallisé. Il se présente sous forme d'aiguilles prismatiques. $F = 104^{\circ}\text{--}105^{\circ}$ (déc.).

3. *Oxy 1 acétylamino 2 propyl 4 benzène*
(orthoacétylamino parapropyl phénol) ($R = C^3H^7$)

Il se prépare comme précédemment. $Rt = 92\%$ à partir du nitré. Cristallisé dans l'eau bouillante, il se présente sous forme d'aiguilles prismatiques. $F = 130^{\circ}$ (déc.).

4. *Oxy 1 acétylamino 2 butyl 4 benzène*
(orthoacétylamino parabutyl phénol) ($R = C^4H^9$)

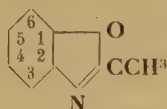
Il se prépare comme précédemment. Il est légèrement soluble dans l'eau bouillante, d'où il cristallise en aiguilles prismatiques. $Rt = 90\%$ à partir du nitré. $F = 91^{\circ}\text{--}92^{\circ}$ (Inst. déc.).

5. *Oxy 1 acétylamino 2 heptyl 4 benzène*
(orthoacétylamino paraheptyl phénol) ($R = C^7H^{15}$)

L'acétylation s'effectue comme précédemment, elle dure cinq heures.

Il est purifié par cristallisation dans l'acide acétique dilué ou l'alcool étendu. $Rt = 90\%$ à partir de l'aminophénol. $F = 112^{\circ}$ (inst. dec.).

V. — ÉTHÉNYL-AMINOPHÉNOLS PARASUBSTITUÉS



La réaction de formation des éthényl-amino-phénols, ou méthyl-benzoxazols, est la suivante :



Elle s'effectue sur tous les orthoacyl-amino-phénols avec la plus grande facilité. La méthode la plus simple consiste à chauffer les acyl-amino-phénols et à éliminer l'eau qui se forme dans la décomposition, au fur et à mesure, par distillation. Cette réaction de déshydratation est réversible ; elle est complète si on élimine un des deux produits de la réaction ou les deux, de telle sorte que la meilleure marche à suivre est la suivante :

Mettre dans un ballon Claisen le produit sec ; chauffer progressivement ; le produit fond puis se décompose en crépitant. Une grande partie de l'eau formée distille en entraînant un peu de la substance acétylaminée non décomposée. De temps en temps, on facilite le départ d'eau en faisant un vide partiel. On distille ensuite l'oxazol formé à la pression ordinaire.

En alternant ainsi les opérations : décomposition, évacuation d'eau, distillation, le produit initial est presque entièrement décomposé. Le mélange d'eau et de méthyl-benzoxazol recueilli est traité à l'éther immédiatement et la couche éthérée séchée sur CaCl_2 . Si on laisse en con-

tact l'eau et l'oxazol, la transformation inverse, c'est-à-dire l'hydratation et le retour à l'acétyl-amino phénol, se produit très rapidement.

La solution étherée séchée, on chasse l'éther et soumet le résidu à une distillation qui s'accompagne de la décomposition des traces de produit acétyl-aminé provenant de la première opération. On recueille ainsi le méthylbenzoxazol pur avec un peu d'eau qui est séparé par dissolution dans l'éther et séjour sur CaCl_2 ; il s'agit ensuite de chasser l'éther pour obtenir l'éthényl-amino phénol.

Ces corps ont tous la même odeur assez agréable et fruitée. Ils doivent être conservés à l'abri de l'humidité. L'intérêt de ces corps, au point de vue chimique, réside dans leur possibilité d'être nitrés en para par rapport à l'azote. D'autre part, ils redonnent très facilement l'amino phénol par traitement aux acides dilués ⁽¹⁾.

1. *Ethénylamino paracresol* ($\text{R} = \text{CH}_3$)

100 grammes d'acétyl-amino crésol sont décomposés selon le mode opératoire qui vient d'être décrit. Le rendement final est de 85 %. ($\text{Eb}_{.48} = 110^\circ\text{--}111^\circ$; $\text{Eb}_{.754} = 220^\circ$.)

BIBLIOGRAPHIE. — NOELTING et KOHN (*B.* 17, 361) préparent ce corps par action de l'anhydride acétique en excès et d'acétate de soude anhydre sur le chlorhydrate d'amino crésol.

2. *Ethénylamino 4 éthylphénol* ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$)

Même préparation que précédemment. ($\text{Rt} = 90\%$; $\text{Eb}_{.25} = 130^\circ$.)

(1) Il faut excepter de cette règle les termes de rang élevé. Ainsi, par exemple, nous avons eu le plus grand mal à désacétyle le nitro-éthényl-heptylamino phénol, ce qui nous a même conduit à examiner si le dérivé heptyl-benzoxazolone, préparé par action du chlorocarbonate d'éthyl sur l'amino phénol, n'était pas saponifié plus facilement.

3. *Ethénylamino 4 propylphénol* ($R = C^3H^7$)

Préparation analogue à la précédente. ($Rt = 92\%$;
Eb.₁₈ = 136°.)

4. *Ethénylamino 4 butylphénol* ($R = C^4H^9$)

Même préparation. ($Rt = 93\%$; Eb.₁₈ = 146°-148°.)

5. *Ethénylamino 4 heptylphénol* ($R = C^7H^{15}$)

Préparation ordinaire. ($Rt = 85\%$; Eb.₁₈ = 187°.)

6. *Heptyl 4 benzoxazolone*



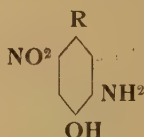
50 grammes d'heptyl-aminophénol;
36 grammes de chlorocarbonate d'éthyle;
125 cm³ d'eau;
24 cm³ de NaOH 36° B.

On ajoute peu à peu le chlorocarbonate d'éthyle dans la solution alcaline de l'aminopheptylphénol en chauffant au bain-marie. Lorsque la réaction est terminée (absence de NH² vérifiée par diazotation et copulation), on extrait à l'éther, chasse l'éther et distille. On obtient après deux distillations sous 18 millimètres, un produit cristallisable Eb.₁₈ = 258°; F = 67°, après recristallisation dans l'éther de pétrole. C'est l'heptyl benzoxalone.

C %. Calculé : 72,10; trouvé : 71,9
H %. Calculé : 8,10; trouvé : 8,15 (1).

(1) Je remercie M. SIVADJIAN d'avoir bien voulu m'aider à effectuer une partie des dosages de ce travail.

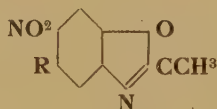
VI. — AMINOS 2 ARYL 4 NITRO 5 PHÉNOLS



Ces corps s'obtiennent très facilement à partir des éthénylaminophénols, précédemment décrits, par nitration et désacétylation. La nitration a été effectuée, soit par le mélange sulfonitrique, soit avec le mélange NO^3K + SO^4H^2 fumant pour le dérivé heptylé.

La nitration est quantitative, mais elle est de plus en plus difficile à mesure que le radical R augmente ; pour $\text{R} = \text{CH}^3$, la nitration se fait à -5° ; pour $\text{R} = \text{C}^2\text{H}^5$ à 20° ; pour $\text{R} = \text{C}^7\text{H}^7$ à 40° ; pour $\text{R} = \text{C}^7\text{H}^{15}$, il faut utiliser l'oléum et le NO^3K à 40° .

Si on veut isoler :



il faut le séparer immédiatement par filtration du produit de décomposition par l'eau glacée. Si on laisse le produit de la décomposition en contact avec l'eau acidulée, l'hydratation du groupe oxazol se produit très rapidement ; elle se produit également si on le fait cristalliser dans l'alcool aqueux, avec des traces d'acide.

La désacétylation des acétylaminophénols est effectuée par l'acide $\text{HCl}, 5\text{N}$ à l'ébullition. Nous avons constaté que cette opération s'accompagne d'une résinification partielle par oxydation des orthoaminophénols, corps

assez fragiles. Pour éviter cette perte de rendement, nous avons opéré dans un courant de CO^2 , ce qui supprime presque complètement la résinification.

On vérifie avoir bien affaire aux corps cherchés, en chauffant le produit nitro-aminé avec de la soude concentrée ; au bout de quelques minutes, il y a dégagement d'ammoniaque ce qui est caractéristique de la présence du groupe NO^2 en para par rapport au groupe NH^2 . Si la nitration de l'oxazolone s'était effectuée en méta, par rapport au groupe NH^2 , le dégagement de NH^3 ne se produirait pas.

1. *Amino 2 méthyl 4 nitro 5 phénol* ($\text{R} = \text{CH}^3$).

200 cm^3 d'éthénylaminocrésol ;
1.000 cm^3 de sulfonitrique (1 vol. NO^3H 36° B. + 2 vol. SO^4H^2).

L'éthényl aminocrésol, est introduit goutte à goutte dans le mélange sulfonitrique maintenu à -5° et agité vivement. Jeter ensuite sur la glace et filtrer le mélange glacé, laver à l'eau glacée rapidement. Rt = 100 %.

Sécher sur porcelaine pour obtenir un échantillon du nitroéthénylaminocrésol. F = 132° .

Ce corps abandonné au contact de l'eau acidulée se transforme en acétylamino 2 méthyl 4 nitro 5 phénol. F = 242° .

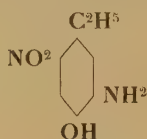
La désacétylation est conduite de la façon suivante : Le produit nitré est jeté dans 2.000 cm^3 d'HCl 5N. On porte à l'ébullition dans un courant de CO^2 , jusqu'à dissolution complète. Evaporer à sec dans le vide, reprendre par l'eau (1.000 cm^3) (le chlorhydrate d'aminophénol se dissout à chaud), filtrer et précipiter, par 280 grammes d'acétate de soude dissout dans le minimum d'eau. L'ami-

nophénol précipite, il est recristallisé dans l'eau bouillante (solubilité : 1/5 à 100°).

L'aminonitrocresol est rougeâtre s'il est cristallisé dans l'alcool et rouge orangé dans l'eau. $F = 199^{\circ}$ - 200° (Bloc déc.). $R_t = 70\%$.

BIBLIOGRAPHIE. — Sa formation est indiquée (HOCHSTER, *FARB., D. R. P.*, 184.689), mais non ses constantes physiques.

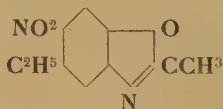
2. *Amino 2 éthyl 4 nitro 5 phénol* ($R = C^2H^5$).



120 grammes d'éthénylaminophénol ;
600 cm^3 de sulfonitrique.

On opère à la température ordinaire, entre 20° et 30° , en versant l'éthénylaminophénol dans le mélange nitrant fortement agité. Ensuite jeter sur la glace, filtrer, laver à l'eau glacée. $R_t = 100\%$.

Le produit :



cristallisé dans l'alcool aqueux, se présente en aiguilles incolores, brillantes soyeuses, très solubles dans l'alcool. $F = 69^{\circ}$.

Ce produit se transforme facilement, par contact avec l'eau acidulée en acétylaminophénol : $F = 196^{\circ}$, produit jaune cristallisé, peu soluble dans l'alcool.

Pour désacétyler, faire bouillir le produit nitré pendant deux heures avec 2.200 cm^3 d' HCl , 5N dans un courant de CO_2 ; la dissolution est totale. On concentre à siccité dans le vide, puis précipite par l'acétate de soude à 25% jusqu'à réaction neutre au congo. L'aminonitroéthylphénol précipite. $\text{Rt} = 100\%$.

Recristallisé dans l'alcool aqueux, on obtient de magnifiques cristaux, bruns rouges brillants et durs. $\text{F} = 155^\circ\text{--}156^\circ$ (déc. bloc).

3. *Amino 2 propyl 4 nitro 5 phénol* ($\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$).

145 grammes d'éthénylaminopropylphénol;
 270 cm^3 de sulfonitrique.

La nitration est conduite comme précédemment; le dérivé nitré, libéré par la décomposition sur la glace est huileux; on ne l'isole pas et le laisse en contact avec l'eau acidulée, jusqu'à transformation en acétylamino nitrophénol. $\text{F} = 160^\circ$ (déc.).

La désacétylation se fait d'une façon analogue à celles déjà décrites. Le chlorhydrate d'aminophénol est partiellement insoluble dans l'acide HCl concentré; on peut donc le recueillir en partie avant la concentration dans le vide. $\text{R} = 100\%$.

L'aminonitropropylphénol cristallise de l'alcool aqueux en cristaux bruns brillants. $\text{F} = 125^\circ\text{--}126^\circ$ (déc.).

4. *Amino 2 heptyl 4 nitro 5 phénol* ($\text{R} = \text{C}_7\text{H}_{15}$).

La nitration de l'éthénylaminoheptylphénol est difficile. Les essais suivants ont été négatifs :

a) Nitration avec le mélange :
 SO_4H_2 , 2 vol. + NO^3H 36° B. , 1 vol. ;

- b)* Nitration avec le mélange :
SO⁴H² : 2 vol. ;
NO³H fumant : 1 vol. entre 20° et 50° ;
- c)* Dissolution préalable dans l'acide sulfurique
et nitration par NO³H ;
- d)* Nitration par le mélange NO³K anhydre et
SO⁴H² à 66 B. à la température ordinaire.

Nous avons opéré finalement de la façon suivante :

- a)* 60 grammes d'éthényl-amino-heptyl-phénol.
- b)* 40 grammes de NO³K séché à 110°.
150 grammes de SO⁴H² à 100 % (135 grammes de SO⁴H² 66° B ;
15 grammes d'oléum à 60°).

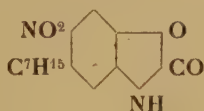
On mélange le NO³K à l'acide sulfurique et dans ce liquide homogène on ajoute peu à peu l'éthényl-amino-heptyl-phénol. La température s'élève jusqu'à 60°. On jette sur la glace et on obtient un corps solide jaune, soluble dans la soude, dégageant : NH³ par chauffage avec NaOH concentrée ne diazotant pas. Recristallisé dans l'alcool il se présente en cristaux parallélépipédiques. F = 119°-120° (inst. dec.). C'est le corps cherché.

La désacétylation de ce corps est difficile, les moyens usuels ne réussissent pas. Nous avons essayé en vain les moyens suivants : HCl 5N, 10N ; SO⁴H² 50 %, 5N, 2N. Nous avons obtenu de très médiocres rendements avec l'alcool à 96° saturé d'IHCl et chauffage de 5 heures en vase ouvert ou de 21 heures en tube scellé à 120°. Avec l'ammoniacal aqueux saturée à 0° et ensuite chauffée avec le produit en tube scellé, à 120° pendant 20 heures, le résultat est insignifiant. Finalement nous avons effectué la désacétylation totale au moyen de l'alcool ammoniacal. 2 grammes de produit, sont introduits dans 30 cm³ d'al-

cool absolu saturé de gaz ammoniacque à 0°. On chauffe à 100° en tube scellé, pendant 100 heures. Il suffit d'étendre d'eau et de neutraliser par l'acide acétique, pour obtenir l'aminoheptyl-phénol en flocons bruns.

Cristallisé dans le mélange : éther de pétrole benzène, c'est un corps jaunâtre, qui fond à : 76°. (Déc.)

5. Nitro 5 heptyl 4 benzoxazolone,



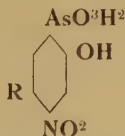
a) 5 grammes d'heptyl-benzoxalzone ;
15 cm³ d'acide sulfurique 66° B.

b) 11 cm³ d'acide nitrique 36° B.

L'oxazolone est dissoute dans SO⁴H², et versée goutte à goutte, dans l'acide nitrique maintenu à une température inférieure à 10°. Le produit nitré cristallise dans le mélange, on jette sur la glace, filtre, lave, sèche. Le produit recristallisé dans l'alcool dilué est jaune rosé ; il fond à 96°.

Ce corps est très difficile à saponifier.

VII. — ACIDES NITRO-PHÉNOL ARSINIQUES SUBSTITUÉS



Le remplacement de NH² par AsO³H², dans un noyau

aromatique s'effectue au moyen de la réaction de BART (*D.R.P.* 250.264, 254.092, 264.924, 268.172).

Cette réaction, consiste à diazoter le groupe NH^2 , et à traiter le diazo résultant par l'arsénite de soude :



La méthode présente beaucoup de variations dans ses applications, soit que l'on opère, en présence ou non d'alcali, à froid, à chaud, avec catalyseurs d'espèces différentes.

On ne peut prévoir quelles conditions choisir pour l'obtention d'un arsenical déterminé. Le succès ou les échecs sont souvent inattendus, une petite variation de l'alcalinité, suffisant à faire passer les rendements de 0 à 30 et même 50 %. L'agitation du mélange : arsénite diazo, peut influencer favorablement la décomposition de ce dernier.

En général la réaction de BART marche d'autant mieux que la molécule est moins chargée de substituants. La proximité de OH et de NH^2 est souvent défavorable, par suite notamment des possibilité de copulation de OH et du diazo. Au contraire, la présence de NO^2 en ortho ou en para, favorise nettement la réaction de BART.

Les conditions moyennes pratiques, réussissant dans la majorité des cas, ainsi qu'il résulte d'essais nombreux (E. FOURNEAU, M. et M^{me} TRÉFOUEL, M^{me} de LESTRANGE-TRÉVISE, *Ann. Inst. Past.* (1923), **37**, 551, (1926), **40**, 993) sont les suivantes :

Corps aminé soumis au BART, 1 mol. ;
HCl 2 mol., 8, dans 600 cm^3 d'eau.

La solution du chlorhydrate ou sa suspension dans l'eau est diazotée entre 0 et 5°, par

210 cm^3 de nitrite de soude 5N

soit : 1 mol. 05.

On laisse reposer quelque temps au besoin si la diazotation n'est pas complète et on verse la solution du diazoïque dans le mélange suivant :

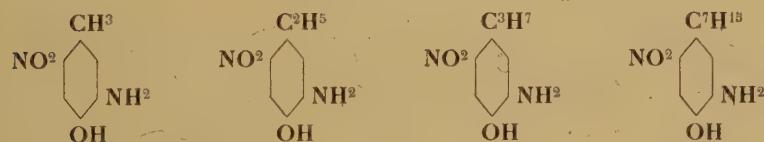
Arsénite de Na.	40 grammes (2 mol.) ;
Eau.	1.000 cm^3 ;
Sol. sat. de SO^4Cu	50 cm^3 .

maintenu à 50° environ.

On laisse au bain-marie jusqu'à ce que la décomposition soit totale, c'est-à-dire jusqu'à disparition des mousses ; le liquide est alors acide au tournesol, neutre au congo. On la traite pour en extraire l'acide arsenical par filtration et précipitation.

Lorsque le résultat est négatif, on part de ces conditions moyennes en les modifiant régulièrement. Nous exposerons plus loin de tels essais systématiques.

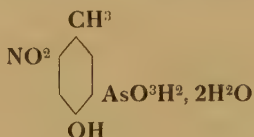
Les corps suivants ont été soumis à la réaction de BART :



Pour les deux premiers, nous avons obtenu l'acide arsenical correspondant, mais pour les deux derniers, nos essais ont toujours été infructueux.

C'est pour cette raison que nous n'avons pas préparé les corps intermédiaires entre $R = C^3H^7$ et $R = C^7H^{15}$.

1. *Acide oxy 2 nitro 4 méthyl 5 phényl-arsinique*



Les conditions usuelles de la réaction de BART s'appliquent dans ce cas.

Nitro-amino-crésol.	16 g. 8 (1/10 mol.);
Eau.	50 cm^3 ;
HCl 7,6 N	37 cm^3 .

On diazote entre 0° et 5° avec :

Nitrite de soude 5N	21 cm^3 .
-------------------------------	--------------------

On laisse le diazoïque revenir doucement à la température de 10° et on verse d'un coup dans le mélange :

Arsénite de soude.	40 grammes ;
Eau.	100 cm^3 ;
SO^4H^2 (sat).	5 cm^3 .

maintenu à 50° .

La décomposition commence au bout de quelques minutes et s'accompagne de mousses noires ; lorsque celles-ci sont tombées, on filtre et on laisse refroidir, la liqueur est neutre au congo. On ajoute HCl concentré jusqu'à touche bleuâtre au congo, l'arsenical précipite en grattant la paroi du verre ; en même temps il se forme un peu d'anhydride arsénieux As_2O^3 .

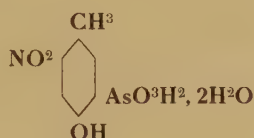
Pour le séparer, on peut dissoudre l'acide arsenical

dans le carbonate de soude ou se servir de la solubilité de cet acide dans l'alcool méthylique. La solution méthanolique filtrée, est additionnée d'eau, l'acide reprécipite, après séjour à la glacière on obtient 10 grammes de produit, soit un rendement de 30 %. Le rendement peut être légèrement augmenté, en évaporant les eaux mères arsenicales à sec et reprenant par le méthanol qui dissout l'acide arsenical résiduaire.

L'acide recristallisé par précipitation au moyen de HCl de la solution chaude du sel de Na est incolore, il se présente en beaux prismes.

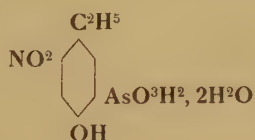
Dosage. — $\text{H}^2\text{O} = 11,6 \%$; $\text{As} = 23,9 \%$.

Théorique pour



$\text{H}^2\text{O} = 11,5 \%$; $\text{As} = 23,9 \%$.

2. Acide oxy 2 nitro 4 éthyl 5 phénylarsinique



La préparation de cet acide arsenical a été très pénible ; il a fallu 11 essais préliminaires pour découvrir les conditions favorables et plusieurs autres pour les améliorer.

Nous avons été longtemps arrêtés par la diazotation qui donnait lieu à la formation d'un corps rouge insoluble,

non susceptible, pensions-nous, d'être décomposé et transformé en acide arsenical.

Cet obstacle résulte de la présence de OH et NH² en position ortho l'un par rapport à l'autre. Cette difficulté, dans le premier stade de la réaction de BART est réelle, par suite de la formation d'azophénols internes, ce qui n'exclue pas d'ailleurs la formation d'aminoazophénols, entre deux molécules.

De nombreux brevets existent dans la littérature des matières colorantes, qui ont pour objet les diazotations des orthoaminophénols (*D.R.P.* 172.446, 171.024, 175.593, 178.621, 176.618, 184.477, 155.083, 189.179.) La plupart recommandent d'effectuer la diazotation en présence de sels métalliques, de cuivre, par exemple.

De toute façon, il est recommandé, pour éviter la formation de produit diazoaminé entre deux molécules, d'opérer la diazotation en présence d'un grand excès d'acide. Nous exposerons plus loin ce qui, dans nos essais, se rapportent à ces difficultés.

La décomposition du diazo par l'arsénite, deuxième phase de la réaction de BART, a été une deuxième source de difficultés.

Finalement, et après de nombreux essais, nous avons reconnu que le meilleur rendement était obtenu en décomposant le diazo par une solution basique d'arsénite de cuivre et à froid. Cette décomposition dure un mois au moins. Dans cette opération, le facteur le plus important est la température, car si on opère la décomposition en milieu acide, mais à froid, on obtient encore des rendements positifs, quoique médiocres.

Cette partie de notre travail donne un exemple des difficultés que l'on rencontre dans la chimie des acides

arsenicaux lorsque les molécules deviennent compliquées. Nous les avons retrouvées, par la suite, pour les homologues supérieurs en C^3H^7 , C^7H^{15} et nous n'avons pu en triompher. La présence d'une chaîne linéaire, de plus en plus longue, accentue le caractère aliphatique des molécules et introduit des conditions très étroites en égard à la fixation de l'arsenic sur les composés diazoïques avec élimination d'azote.

Premier essai de la réaction de Bart sur le nitroamino-éthylphénol.

- a) 3 grammes (1/60^e mol.) d'aminonitroéthylphénol;
9 cm^3 d'eau;
6,5 cm^3 de HCl 7,6 N;
- b) 4 cm^3 de nitrite de soude 5N.
- c) 6,5 grammes d'arsénite de Na;
17 cm^3 d'eau;
1 cm^3 So^4Cu (sat.)

Ce sont là les conditions usuelles réussissant dans la majorité des cas.

On diazote entre -4° et $+4^\circ$ en ajoutant, peu à peu, le nitrite à la suspension du chlorhydrate de la base. Il y a, dans la deuxième partie de la diazotation, formation d'un corps rouge insoluble et d'une gomme brune. On laisse la température remonter jusqu'à $+10^\circ$ et on jette dans le mélange *b*. Après quelques instants il se forme des mousses noirâtres qui tombent peu à peu. On neutralise au carbonate de soude jusqu'à réaction alcaline au tournesol, on filtre et on rend acide au congo avec HCl concentré.

Il ne précipite pas d'acide arsenical. On évapore à sec et on reprend par le méthanol pour ne pas laisser échap-

per les traces d'acide arsenical éventuellement présentes. La solution méthanolique évaporée ne donne pas le produit attendu.

Deuxième essai. — Attribuant aux irrégularités de la diazotation l'insuccès précédent, nous opérons ici la diazotation entre -10° et -14° et en présence de SO^4Cu (conformément aux suggestions des brevets allemands *D. R. P.* 172.446, 171,024, relatifs à la diazotation d'orthoaminophénols).

- a) 3 grammes d'aminophénol;
9 cm^3 d'eau;
6,5 cm^3 de HCl 7,6N;
0,3 gramme SO^4Cu . Ø ⁽¹⁾.
- b) 4 cm^3 de nitrite de soude 5N;
- c) 6,5 cm^3 d'arsénite de soude;
17 cm^3 d'eau;
1 cm^3 de SO^4Cu (sat.)

La diazotation s'effectue entre -10° et -14° sans donner de produit gommeux. On verse de suite le diazo froid sur le mélange c porté à 60° ; les mousses sont peu abondantes.

On filtre après avoir rendu alcalin au tournesol, on acidule le filtrat par HCl jusqu'à touche bleuâtre au congo. L'acide arsenical attendu ne précipite pas, même par un séjour à la glacière après concentration dans le vide. Il semble, que dans cette opération, la diazotation ait été très incomplète par suite de la basse température.

(1) Ce signe indique le changement effectué par rapport aux conditions de l'essai précédent.

Troisième essai. — On recommence donc en laissant la diazotation s'accomplir plus complètement.

- a) 3 grammes d'aminophénol;
9 cm^3 d'eau;
6,5 cm^3 de HCl 7,6N;
0,3 gramme de SO^4Cu .
- b) 4 cm^3 de nitrite de soude 5N.
- c) 6,5 grammes d'arsénite de Na;
17 cm^3 d'eau;
1 cm^3 de SO^4Cu (sat.)

La diazotation est commencée à -10° et terminée à 0° , puis achevée, par retour lent, à $+10^\circ$. Il se forme encore le corps insoluble rouge. Le traitement habituel est négatif.

Nous voyons que l'introduction de SO^4Cu dans le milieu diazotable, n'empêche pas la formation du corps rouge.

Quatrième essai. — Nous supprimons ce catalyseur et opérons en milieu plus dilué pour dissoudre le chlorhydrate de la base, nous ajoutons d'un coup tout le nitrite pour éloigner la possibilité d'une copulation entre le diazo déjà formé et les groupes NH^2 ou OH voisins.

- a) 1,8 gramme d'aminophénol;
2 cm^3 + 5 cm^3 d'eau; $\bigcirc$
3,7 cm^3 HCl 7,6N.
- b) 2 cm^3 de Nitrite Na.
- c) 4 grammes d'arsénite; $\bigcirc$
10 cm^3 d'eau; $\bigcirc$
0,5 cm^3 SO^4Cu .

On diazote d'un coup à 0° ; il y a production d'huile noirâtre mais non du corps rouge. Traitement habituel

par filtration, précipitation au moyen de HCl, évaporation à sec ne laissant que des sels minéraux solubles ou de l'As²O³.

Cinquième essai. — Nous pensons que le milieu chlorhydrique n'est pas favorable à la décomposition du diazo et nous opérons en milieu sulfurique.

- a) 1,8 gramme (1/100^e mol.) d'aminophénol;
15 cm³ d'eau;
4 cm³ 1 (2/100^e Mol.) de SO⁴H², 4, 8N. ⊙
- b) 2,1 cm³ de nitrite 5N.
- c) 4 grammes d'arsénite;
10 cm³ d'eau;
0,5 cm³ de SO⁴Cu (sat.)

Le sulfate d'amine étant peu soluble on augmente la dilution de a. Ce sulfate, formé à chaud, se présente à la diazotation sous forme d'une matière granuleuse partiellement dissoute à 10°. Le nitrite est versé à — 2° environ; il provoque la formation d'un produit brun insoluble. La décomposition est conduite comme précédemment au bain-marie. Après neutralisation au tournesol, on filtre, acidule par HCl, évapore à siccité, on reprend par aussi peu de carbonate que possible, on filtre et évapore à sec. Un essai sur spatule métallique à la flamme montre l'absence d'acide arsenical, il y a simplement un peu d'As²O³, fondant et se volatilissant avec une odeur caractéristique, mais sans foisonner ni charbonner.

Sixième essai. — Incriminant toujours la diazotation, nous opérons ici, en présence de SO⁴Cu et d'un excès de SO⁴H² pour éviter la formation de goudrons.

La solution *a*, étant deux fois plus étendue.

a) 1,8 gramme ($1/100^e$ mol.) d'aminophénol;
30 cm^3 d'eau;
5,2 cm^3 ($2,5/100^e$ mol.) de SO^4H^2 4, 8N; $\emptyset$
0,3 gramme de SO^4Cu . $\emptyset$

b) 2,1 cm^3 de nitrite 5N.

c) 4 grammes d'arsénite;
10 cm^3 d'eau;
0,5 cm^3 de SO^4Cu (sat.)

Diazotation vers 0°. Il se forme un produit jaune insoluble, on laisse la température remonter à + 10° et on décompose comme d'habitude, avant la filtration on ajoute un peu de noir Carboraffin pour décolorer et faciliter la précipitation de l'arsénical. Le traitement ultérieur ne donne rien, sinon des traces infinitésimales d'acide arsenical visible au microscope. Cet essai est refait avec la quantité théorique de SO^4H^2 et la dilution ordinaire afin d'améliorer le rendement.

Septième essai.

a) 1,8 gramme d'aminophénol;
1 cm^3 d'eau; $\emptyset$
4,1 cm^3 SO^4H^2 4, 8N; $\emptyset$
0,3 gramme SO^4Cu .

b) 2,1 cm^3 de nitrite.

c) 4 grammes d'arsénite;
10 cm^3 d'eau;
0,5 cm^3 de SO^4Cu (sat.)

On n'obtient que des traces d'acide arsenical? et de l'anhydride arsénieux.

Huitième essai. — La diazotation est effectuée d'un coup pour éviter la formation des produits secondaires, la solution *a* est très étendue.

a) 3,6 grammes d'aminophénol;
30 cm^3 d'eau; $\bigcirc$
8,2 cm^3 de $\text{SO}^4\text{H}^{2.4}$, 8N;
0,6 gramme de SO^4Cu .

b) 4,2 cm^3 de nitrite.

c) 8 grammes d'arsénite;
20 cm^3 d'eau;
1 cm^3 de SO^4Cu (sat.)

Le nitrite est ajouté d'un seul coup à 0°. On abandonne le tout à 0° pendant une heure, afin de permettre à la diazotation d'être complète. Il se forme un précipité granuleux de sulfate de diazo soluble dans l'eau, copulant avec la résorcine, en donnant en solution alcaline une couleur rouge pourpre.

Il ne forme pas d'huile brune, mais lorsqu'on laisse la température s'élever, apparaît un produit de condensation insoluble, rouge clair.

On sépare ce produit et on effectue séparément les décompositions des deux portions solides et liquides. La partie liquide donne des mousses abondantes verdâtres par suite de la présence de sels de cuivre. Après neutralisation, filtration, reprécipitation par HCl, évaporation à sec, reprise par le carbonate de soude, nouvelle évaporation à sec, il ne reste que des sels minéraux solubles et de l' As^2O^3 octaédrique.

La partie solide, insoluble dans l'eau, soluble dans la

soude, en donnant une liqueur rouge-foncé non colorante, se décompose également par l'arsénite de cuivre, en chauffant. Le liquide noirâtre, résultant, est agité avec un peu de noir Carboraffin, filtré, précipité par HCl ; on obtient des cristaux de As_2O_3 octaédriques. La liqueur restante est évaporée à sec mais n'abandonne que des sels minéraux et As_2O_3 .

Neuvième essai. — Caractérisé par les modifications suivantes : excès d'acide sulfurique, suppression de SO^1Cu dans le milieu diazotable, plus concentré ; décomposition du diazo à température plus basse.

a) 1 g. 8 d'aminophénol ;
10 cm^3 d'eau ;
6,2 cm^3 de SO^4H^24 , 8N. $\emptyset$

b) 2,1 cm^3 de nitrite.

c) 4 grammes d'arsénite ;
10 cm^3 d'eau ;
0,5 cm^3 de SO^4Cu (sat.)

Le nitrite est introduit d'un coup, ce geste s'étant montré favorable à la disparition de l'huile brune. La diazotation est faite entre -3° et $+3^\circ$. L'insoluble signalé précédemment, se forme de nouveau. La décomposition de ce corps et de la partie liquide est effectuée séparément. Mais le mélange à décomposer est chauffé progressivement jusqu'à dégagement des premières bulles d'azote ; la température atteinte est alors maintenue jusqu'à la fin de la décomposition.

Ici comme dans tous les cas, la décomposition est accompagnée d'une agitation incessante, destinée à

mélanger les parties solides et liquides. Les traitements ultérieurs et habituels des deux portions ne donnent pas d'arsénical. L'opération en milieu sulfurique ne nous a donc pas donné satisfaction.

D'autre part, il résulte des dernières expériences que la diazotation, quoique incomplète, ne peut être rendue responsable de l'insuccès, puisque lorsqu'on sépare la solution diazoïque des produits secondaires, cette portion ne conduit finalement pas à l'acide arsenical cherché, tout au moins dans les conditions adoptées jusqu'ici pour la décomposition de ce diazoïque.

Nous décidons finalement d'opérer en milieu basique. Dans ce cas, le diazoïque ne se trouve pas en présence d'arsénite de soude AsO^3Na^3 , partiellement transformé en arsénite de cuivre, mais en présence d'arsénite basique de soude et d'hydrate de cuivre, les arsénites basiques de soude sont nombreux. On isole de leurs solutions basiques par cristallisations des liqueurs plus ou moins concentrées en soude, les sels suivants : AsO^2Na ; $\text{As}^2\text{O}^5\text{Na}^4$, $9\text{H}^2\text{O}$; $\text{As}^4\text{O}^{11}\text{Na}^{10}$, $26\text{H}^2\text{O}$; $\text{As}^2\text{O}^5\text{Na}^4$.

Avec le cuivre, on obtient des sels : $\text{As}^2\text{O}^5\text{Cu}^2$, 2CuO .

Bref, la réaction de BART s'effectue dans un milieu mal défini, offrant l'arsenic dans des molécules très diverses, par conséquent, avec des possibilités de fixation sur le diazo, nombreuses, mais fort difficiles à préciser.

Dixième essai.

- a) 1,8 g. (1/100^e mol.) d'aminophénol;
2,3 cm³ d'eau;
3,3 cm³ (2,5/100 mol.) de HCl. 7,6 N.
- b) 2,1 cm³ de nitrite.

- c) 4 grammes d'arsénite de Na;
10 cm^3 d'eau;
0,5 cm^3 de SO^4Cu ;
5 cm^3 de soude 2N. $\odot$

La diazotation est effectuée à 0°. Il se forme encore un insoluble rouge. On ajoute ensuite au mélange *c* et laisse 48 heures au repos, en agitant de temps en temps. La décomposition est lente; elle est rendue visible par les bulles d'azote qui se rassemblent à la surface. On filtre, traite par HCl jusqu'à touche bleuâtre, au congo. Le liquide rouge se décolore; il se forme une huile contenant des produits phénoliques provenant d'une décomposition incomplète du diazo, ou dans le sens de la réaction de SANDMEYER.

On traite par CO^3Na^2 pour dissoudre l'acide arsenical hypothétique contenu dans cette huile, lave à l'éther pour séparer les produits organiques, filtre et acidule de nouveau par HCl jusqu'à réaction acide commençante au congo. Pas de précipité; on évapore à sec, reprend par très peu de carbonate de soude, traite à froid par un peu de noir, filtre et précipite par HCl. On obtient un précipité cristallin (0 g. 3) constitué par des tablettes très fragiles incolores solubles dans le carbonate de soude et dans le méthanol. Ces cristaux, portés dans la flamme, fondent en charbonnant et fusant avec l'odeur caractéristique des acides arsenicaux soumis à cette épreuve. Nous avons donc probablement, enfin, affaire à l'acide cherché.

Le rendement de ce premier essai favorable est de 10 %.

Voulant améliorer ce rendement en empêchant la formation du corps rouge, nous opérons ainsi.

Onzième essai. — Avec un grand excès d'acide et en mettant dans *c* une quantité de soude, telle qu'elle neutralise exactement l'excès de HCl.

- a)* 1,5 g. d'aminophénol;
3,9 cm³ d'eau;
5,7 cm³ d'HCl 7,4 N. $\emptyset$
- b)* 1,75 cm³ de nitrite.
- c)* 3,4 g. d'arsénite;
5 cm³ d'eau;
8,3 cm³ de soude 2N; $\emptyset$
0,8 cm³ de SO⁴Cu.

La diazotation faite d'un coup entre $+12^{\circ}$ et -6° ne donne pas lieu à la formation du corps rouge, mais celui-ci apparaît dès que l'on verse *a* dans *c*. Après un repos de 8 jours, on traite comme précédemment, mais on ne recueille pas d'arsenical. L'essai en milieu neutre, c'est-à-dire dans un milieu final sensiblement identique à celui des premiers essais, n'est donc pas favorable à la réaction, même lorsque la décomposition s'effectue à la température ordinaire. Les conditions finalement adoptées après tentatives, destinées à améliorer les résultats de l'essai n° 10 et portant sur la température de diazotation, la durée et la température de la décomposition sont exposées ci-après.

Nous avons constaté qu'il est préférable d'opérer cette décomposition à basse température (glacière à 5°) pendant 30 jours au minimum et agitation chaque jour. La décomposition n'est d'ailleurs pas encore achevée, ainsi qu'en témoignent les bulles d'azote qui se rassemblent à la surface du mélange.

Essai définitif.

- a) 27 grammes d'aminophénol ;
34,5 cm^3 d'eau ;
51 cm^3 de HCl 7,4N ;
- b) 31,5 cm^3 de nitrite 5N ;
- c) 60 grammes d'arsénite du commerce ;
150 cm^3 d'eau ;
7,5 cm^3 de SO^4Cu (Sat) ;
75 cm^3 de soude 2N.

On diazote à -10° ; en fin de diazotation apparaît le corps rouge insoluble, on jette sur c en mélangeant intimement et on abandonne à la glacière ($+5^\circ$) pendant 15 jours, puis à la température ordinaire 15 jours, en agitant chaque jour.

La partie solide, ramenée à la surface par dégagement gazeux, est ainsi divisée et répartie dans le liquide. Au bout d'un mois la réaction des diazoïques est absente mais la décomposition persiste. Elle s'adresse évidemment au corps rouge insoluble que nous supposons être un azophénol interne ⁽¹⁾, qui contient certainement le groupement $\text{N}=\text{N}$, de telle sorte que cette décomposition accroît finalement le rendement.

Pour le traitement final, la méthode la plus rapide est la suivante :

Traitement à froid, par le noir Carboraffin, ce qui retient les goudrons phénoliques, filtration, précipitation par HCl concentré, jusqu'à réaction acide commençante au congo. On recueille ainsi une grande partie de l'acide arsenical ; les eaux-mères, concentrées dans le vide à siccité, abandonnent un résidu qui est repris par le méthanol.

(1) La réaction de LIEBERMANN, *B*, **15**, 1529, **16**, 1473, **20**, 3231, du groupe phénolique, est négative, il n'y a donc pas de groupe OH libre.

La solution méthanolique évaporée jusqu'à consistance sirupeuse, cristallise par addition d'eau.

Le rendement total est de 42 %.

Dosage. — Trouvé : As % = 22,8; H²O % = 10,5; calculé : As % = 22,9; H²O = 11 (pour 2H²O).⁽¹⁾

Afin de comparer l'influence relative des deux facteurs : alcalinité et température de décomposition, nous effectuons encore l'essai suivant, en milieu acide et en présence d'un excès d'acide.

a) 1,5 g. d'aminophénol;
3,9 cm³ d'eau;
5,7 cm³ d'HCl 7,4N;

b) 1,75 cm³ de nitrite;

c) 3,4 g. d'arsénite;
5 cm³ d'eau;

0,8 cm³ de SO⁴H² (sat.)

La diazotation est conduite rapidement à — 8° avec un excès de nitrite, jusqu'à touche bleue, au papier iodo-amidonné. Le corps rouge insoluble ne prend pas naissance (Cf. essai II).

La décomposition est effectuée lentement, à la température ordinaire, pendant 40 jours. Elle est totale (dégagement d'azote arrêté, recherche du diazoïque négative). On neutralise au tournesol par CO³Na² et, après filtration, on précipite par HCl concentré, la liqueur ne précipite pas de suite, mais par évaporation lente elle abandonne des cristaux volumineux, légèrement colorés, d'acide arsenical. Le rendement est faible : 5 % environ.

Pour compléter notre étude sur les réactions de fixa-

(1) En général, les acides aryl-arsiniques cristallisent anhydres; cependant, l'acide anilarsinique, par exemple, peut cristalliser avec 2 ou 5 molécules d'eau (RAIZISS et GAVRON, *Organic arsenical compounds*, p. 132).

tion de l'arsenic sur le nitroéthylaminophénol, nous avons essayé d'appliquer à ce cas difficile les conditions indiquées par Emil SCHELLER (brevet français 624.028) qui utilise le trichlorure d'arsenic.

L'invention de Emil SCHELLER consiste à préparer les produits d'addition des diazoïques : $RN=NCl$ et de $AsCl^3$ puis à opérer leur décomposition par des catalyseurs convenables.

Dans les exemples donnés, par le brevet en question, la diazotation se fait en milieux organiques tels que : acide acétique, alcool, tétrachlorure de carbone, par du nitrite de soude dissout dans l'eau. Le chlorure d'arsenic $AsCl^3$ est ajouté à la solution de diazoïque additionnée de $CuCl$ ou bien la diazotation est faite en présence de $AsCl^3$ et de $CuCl$. La décomposition est toujours opérée par l'eau. Ces procédés sont séduisants et nous laissaient espérer une possibilité d'éviter les difficultés dues à la diazotation par suite de l'insolubilité du chlorhydrate d'aminophénol et de la formation de produits secondaires. Les essais furent cependant négatifs.

Voici les différentes conditions expérimentées :

La *diazotation* est effectuée entre -10° et 0° en milieu acétique, en milieu alcoolique (avec SO^4H^2) complètement anhydre, par du nitrite dissout ou anhydre, en excès ou non.

La *décomposition* est effectuée soit pendant la diazotation qui est alors opérée en présence de $AsCl^3$ et de $CuCl$, soit après la diazotation, par mélange du diazoïque avec $AsCl^3$ et $CuCl$.

La *température* de décomposition a varié de 70° (bain-marie) à 18° .

3. Essais de préparation de l'acide oxy 2 nitro 4 propyl 5 phénylarsinique

Nous avons voulu appliquer à la préparation de cet acide les conditions expérimentées précédemment sur l'acide oxy 2 éthyl 5 nitro 4 arsinique. Les résultats furent toujours négatifs. Nous avons également essayé les procédés du brevet de Emil SCHELLER. Toutes ces tentatives furent également vaines.

Nous ne les décrivons pas. Les essais, au nombre de douze, ont été conduits d'une façon analogue à celle décrite pour le dérivé éthylique. La décomposition en milieu basique a été essayée. Plusieurs essais ont porté principalement sur la recherche des conditions de diazotation, afin d'éviter la formation de produits secondaires huileux (aminoazoïque ou azophénol interne).

C'est ainsi que nous avons été amené à effectuer cette diazotation en présence d'un grand excès d'acide (neutralisé ensuite par CO_3Na^2 ou NaOH). Ce procédé diminue très notablement la formation d'huile insoluble.

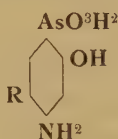
4. Essais de préparation de l'acide oxy 2 nitro 4 heptyl 5 phénylarsinique

Les essais sont analogues à ceux déjà décrits pour le dérivé éthylique. La diazotation a été très pénible; nous avons été conduit à l'effectuer en milieu très acide et sous pression, par un excès de nitrite de soude solide, dans un flacon hermétique abandonné 16 heures à la glacière.

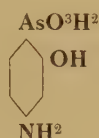
De tout ce qui vient d'être exposé, eu égard à la réaction de BART appliquée aux orthoaminométanitrophénols

parasubstitués, il résulte que les conditions de réussite si elles existent sont très étroites et, par suite, fort difficiles à saisir.

VIII. — ACIDES OXY 2 AMINO 4 ARYL 5 PHÉNYLARSINIQUES ET DÉRIVÉS ACÉTYLÉS

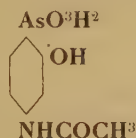


Nous avons préparé les deux homologues en CH^3 et C^2H^5 . Nous rappelons que le corps :



(269 FOURNEAU).

donne par acétylation le 270 FOURNEAU :



Ce corps possède, vis-à-vis des trypanosomiases des souris, l'indice thérapeutique 20 ($\text{DMT} = 0,020$, $\text{DC} = 0,001$). C'est le dérivé le plus actif, parmi ceux étudiés par E. FOURNEAU, M. et M^{me} TRÉFOUEL (*Ann. Inst. Pasteur*, 1923, 37, 551 ; 1926, 45, 935), et, en particulier, parmi ses homologues de position.

L'influence de la méthylation sur l'indice thérapeu-

On dissout l'acide arsenical dans un peu d'eau alcaline, on jette dans *b* maintenu à 40°, puis on ajoute *c*, peu à peu, en agitant. On laisse reposer trente minutes, on filtre chaud. La filtration est lente. Elle est très notablement accélérée par l'emploi de gomme arabique pulvérisée et ajoutée à *b*.

Après lavages réitérés à l'eau chaude, on neutralise au tournesol, par SO^4H^2 et concentre dans le vide. Par refroidissement dans le mélange glace-sel, le sulfate de soude cristallise, on le sépare par filtration; le filtrat est traité par HCl concentré, jusqu'à touche bleuâtre au congo, et ramené à neutralité par un peu d'acétate de soude, libérant le groupe NH^2 de sa combinaison chlorhydrique.

On obtient un précipité cristallin d'acide arsenical. $\text{Rt} = 61 \%$.

Dosage. — Trouvé : $\text{As} = 26,1 \%$; $\text{H}^2\text{O} = 12,6 \%$. — Calculé pour $2\text{H}^2\text{O}$ de cristallisation : $\text{As} = 26,4 \%$; $\text{H}^2\text{O} = 12,7 \%$.

Les dosages d'arsenic sont faits, par la méthode de la pharmacopée allemande.

Sel monosodique.

1 gramme d'acide ;
0,3 cm^3 de soude 2N.

On dissout à chaud, ajoute de l'alcool, le sel de soude précipite en cristaux fins :

Essais thérapeutiques ⁽¹⁾ sur des souris naganées. — Dose toxique : 0 g. 006 (morte au bout d'un jour) ; 0 g. 005 (toléré). — Dose curative : 0 g. 006 (pas d'action).

(1) Je remercie grandement M^{lle} BENOIT et M. Daniel BOVET d'avoir bien voulu effectuer ces essais thérapeutiques.

Dérivé acétylé :

1,8 g. d'acide arsenical;
0,5 cm³ d'anhydride acétique;
3 cm³ d'eau.

On chauffe doucement, tout se dissout en donnant une liqueur brune, on filtre chaud, par refroidissement, le dérivé acétylé précipite. Cristaux en forme de pétale de marguerite.

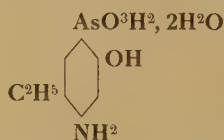
La dissolution est sans doute due à la formation d'un produit intermédiaire, instable et soluble.

Sel monosodique du dérivé acétylé. — On dissout le produit acétylé dans 1 cm³ 2 de soude 2N, et additionne d'alcool absolu. La cristallisation se produit en grattant et donne des cristaux réunis en houppes d'aiguilles.

Essais thérapeutiques. — Toxicité : 0,025 (mort); 0,020 (mort); 0,010 (supporté). — Action : 0,005 (sans action).

On remarque que la toxicité est plus faible que celle du dérivé non acétylé. C'est une loi générale.

2. *Acide oxy 2 amino 4 éthyl 5 phényl arsinique*



- a) 5,82 g. d'acide arsenical nitré.
- b) 59,5 g. de SO⁴Fe;
76 cm. d'eau;
1 gramme de gomme arabique.
- c) 49 cm³ de soude 36°B.

On opère comme précédemment et recueille 2 g. 2 de gros cristaux prismatiques réunis en houppes. Rt = 42 %.

Dosage. — Trouvé : As = 25,6 % ; H²O = 12,0 %. — Calculé pour 2H²O de cristallisation : As = 25,1 % ; H²O = 12,05 %.

Sel monosodique :

1 gramme d'acide arsenical ;
1,92 cm³ de soude 2N.

On dissout, filtre et ajoute de l'alcool absolu, la précipitation est difficile, on ajoute un peu d'éther, il y a tendance à formation d'huile. Le produit cristallisé est soumis aux essais thérapeutiques.

Essais thérapeutiques. — Toxicité : 0 g. 015 (mort en quelques heures ; 0 g. 010 (toléré). — Action : 0 g. 005 (action nulle) ; 0 g. 010 (mort).

Dérivé acétylé :

1 gramme d'arsenical aminé ;
0,5 cm³ d'anhydride acétique ;
1 cm³ d'eau.

On chauffe, on filtre et par refroidissement on reçoit des cristaux, ayant la forme d'aiguilles enchevêtrées.

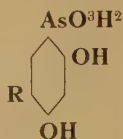
Sel monosodique du dérivé acétylé :

0,63 g. d'acétylé ;
1,04 cm³ de soude 2N.

On chauffe légèrement, pour dissoudre et additionne d'alcool absolu, par refroidissement et grattage on recueille des aiguilles, très fines, enchevêtrées.

Essais thérapeutiques. — Toxicité : 0 g. 020 (mort) ; 0 g. 015 (supporté). — Action : 0 g. 010 (légère action).

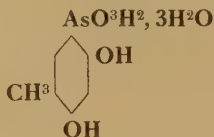
XIX. — ACIDES DIOXY 2-4 ARYL 5 PHÉNYLARSINIQUES
(acides résorcine arsiniques substitués)



Ils s'obtiennent à partir des précédents acides oxy 2 amino 4 aryl 5 phényl arsiniques.

La difficulté de l'opération réside dans la séparation de l'acide arsenical formé au sein d'une solution plus ou moins propre, provenant de la décomposition du diazoïque, et contenant des produits colorés, qui empêchent la précipitation de l'acide résorcine arsinique substitué.

1. *Acide dioxy 4 méthyl 5 phénylarsinique*



a) 1,2 g. d'acide arsenical aminé (1/200 mol.);
5 cm. de SO^4H^2 10 % (1/100 mol.).

b) 1,05 cm. de nitrite de soude 5N.

c) 2 cm. de SO^4H^2 10 %;
2 cm. d'eau;
0,3 cm³ de SO^4Cu (sat.)

La diazotation, s'effectue normalement vers zéro degré, on verse le diazo dans c, à la température du bain-marie, la décomposition commence après quelques instants et

dure 30 minutes. Elle s'accompagne d'un léger crépitement.

On neutralise par CO_3Na^2 et sépare le SO_3Na^2 , par refroidissement et filtration. Le filtrat, acidulé par HCl concentré, abandonne une boue noirâtre qu'on sépare. La partie liquide évaporée à sec est reprise par CH_3OH . Cette solution méthanolique abandonne par évaporation, un produit arsenical, sale, insoluble dans l'eau, soluble dans le carbonate. On essaie d'obtenir un produit cristallisé :

1° Par précipitation de la solution méthanolique additionnée d'eau ;

2° Par précipitation au moyen d'alcool, du sel de soude, ce qui conduit toujours à une huile incristallisable.

Finalement, on traite la solution sodique, par un peu de noir Carboraffin, au bain-marie, filtre et concentre à petit volume. Cette solution, acidulée par HCl concentré, abandonne lentement des cristaux en forme de bâtonnets, prismatiques groupés en étoile : $\text{Rt} = 15 \%$.

Dosage. — Trouvé : $\text{As} \% = 24.5$; $\text{H}_2\text{O} \% = 17.9$. — Calculé : $\text{As} \% = 24.8$; $\text{H}_2\text{O} \% = 17.8$ (pour $3\text{H}_2\text{O}$).

Sel de soude :

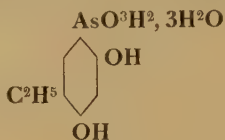
0,2 g. d'acide arsenical ;
0,38 cm^3 de soude 2N.

On dissout au bain-marie, en ajoutant un peu d'eau.

On précipite par addition lente de 6 volumes d'alcool absolu. On obtient ainsi un enchevêtrement d'aiguilles très fines.

Essai thérapeutique. — Toxicité : 0 g. 010 (mort) ; 0 g. 008 (mort au bout d'un jour) ; 0 g. 005 (supporté). — Action ; 0 g. 0035 (guérie).

2. Acide dioxy 2-4 éthyl 5 phénylarsinique



- a) 1,35 gramme d'acide arsenical aminé
4 cm³ de SO⁴H² 4,8N;
3 cm³ d'eau.
- b) 1 cm³ de nitrite.
- c) 2 cm³ de SO⁴H² 4,8N;
2 cm³ d'eau;
0,3 cm³ de SO⁴Cu (sol. sat.)

Différents essais, dans lesquels on appliquait la méthode ordinaire de décomposition du diazo à chaud, ont montré qu'il était très difficile d'obtenir l'acide arsenical par précipitation dans des solutions plus ou moins souillées par les produits secondaires de décomposition du diazo. Une série de traitements au noir était nécessaire, le rendement final se trouvait très diminué et ne dépassait pas 12 %. La meilleure méthode expérimentée est la suivante : Diazotation à 0°; le sulfate de diazo est insoluble, on jette dans *c* et on abandonne à la température ordinaire quelques jours. On neutralise ensuite par CO³Na² on filtre, on acidule par HCl concentré, on évapore à sec, on reprend par CH³OH, on filtre, on évapore dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse. En ajoutant alors quelques gouttes d'eau, l'arsenical cristallise par suite de la formation de cristaux à 3 molécules d'eau, ceux-ci se présentent sous forme de prismes longs et fins (Rt = 77 %). Cet acide est légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'acide acétique, l'acétone.

Dosage. — Trouvé : As % = 23,7; H²O % = 17,4. — Calculé : pour trois molécules d'eau de cristallisation : As % = 23,7; H²O % = 17,1.

Sel de soude. — Très difficile à obtenir; la méthode usuelle ne réussit pas par suite de la solubilité relative du sel de soude dans l'alcool.

Nous avons opéré de la façon suivante : On dissout 0,2 grammes d'acide dans $7,6\text{ cm}^3$ de soude N/10 (quantité théorique). On traite au noir pour décolorer, on filtre et on concentre lentement dans le dessiccateur à vide sulfurique, les cristaux se forment lentement mais ne sont pas très nets, on les lave avec un peu d'alcool absolu.

Essai thérapeutique. — Toxicité : 0 g. 010 (mort en 48 heures); Action : 0 g. 007 (sans action).

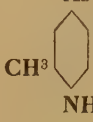
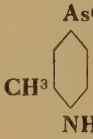
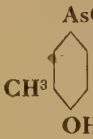
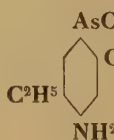
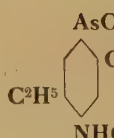
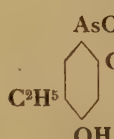
CONCLUSIONS. — Voici rassemblés dans un tableau les formules et les indices thérapeutiques des arsenicaux fabriqués par nous, et des homologues déjà connus tels que : 269, 270 FOURNEAU, acide résorcine arsinique.

TABLEAU RÉCAPITULATIF

		AsO^3H^2	DMT	DC	(1) T/C
Ac. oxy 2 amino 4 phényl arsinique.	269	 NH^2	0,015	0,002	8
Ac. oxy 2 acétylamino 4 phénylarsinique.	270	 NHCOCH^3	0,020	0,001	20
Ac. dioxy 2-4 phénylarsinique.		 OH	0,022	0,009	2,5

(1) Les coefficients thérapeutiques se rapportent aux solutions des sels monosodiques et sont relatifs aux **Tr. Brucei** de la souris.

Tableau récapitulatif (*suite*)

	AsO^3H^2	DMT	DC	T/C
Ac. oxy 2 amino 4 méthyl 5 phénylarsinique.		0,005		< 1
Ac. oxy 2 acétylamino 4 méthyl 5 phénylarsinique.		0,010		< 1
Ac. dioxy 2-4 méthyl 5 phényl arsinique.		0,005	0,0035	1,4
Ac. oxy 2 amino 4 éthyl 5 phénylarsinique.		0,010		< 1
Ac. oxy 2 acétylamino 4 éthyl 5 phénylarsinique.		0,015	0,010	1
Ac. dioxy 2-4 éthyl 5 phényl arsinique.		0,010		< 1

Le fait d'avoir introduit CH_3 ou C^2H_5 dans l'acide résorcine arsinique et dans les acides 269 et 270, corps relativement actifs (voir tableau) apparaît comme nettement défavorable au point de vue thérapeutique.

L'influence du méthyle est signalée comme défavorable dans le travail, déjà cité, de E. FOURNEAU, M. et M^{me} TRÉFOUEL, M^{me} DE LESTRANGE TRÉVISE.

Nous verrons, dans la troisième partie de ce travail, que cette introduction, d'un substituant, provoque une diminution très importante du potentiel oxydo-réducteur, des systèmes : acides arsenicaux/arsénoxyde correspondants.

Nous verrons, d'autre part, que les diminutions importantes du potentiel oxydo-réducteur doivent, d'après l'hypothèse de la réduction *in vivo* en arsénoxyde s'accompagner d'une diminution des activités thérapeutiques.

Nous verrons, enfin, qu'il résulte des travaux de CONANT, FIESER, etc... sur les quinones et de nos mesures que l'introduction d'un substituant dans la molécule semble corrélative d'un abaissement du potentiel oxydo-réducteur. Cet abaissement étant d'ailleurs beaucoup plus accusé pour deux substituants que pour un.

TROISIÈME PARTIE

POTENTIELS OXYDO-RÉDUCTEURS DES SYSTÈMES ARSENICAUX

Le problème est le suivant :

Les acides arsenicaux en présence de leurs produits de réduction donnent-ils lieu à des systèmes oxydo-réducteurs ? Dans ce cas, comment les mesurer ?

Nous avons déjà exposé, dans l'introduction, l'intérêt théorique qu'il y aurait à résoudre ce problème. La solution apporterait au problème chimio-thérapeutique et chimio-physiologique, en général, une orientation nouvelle.

Cette sorte de recherches, insère le domaine chimio-thérapeutique dans le domaine de jour en jour plus exploré de la bio-physique. Il rattache la solution du problème chimio-thérapeutique aux investigations biologiques faites du point de vue énergétique, instituant ainsi des disciplines plus précises et des méthodes plus rigoureuses que celles jusqu'ici employées.

Nous avons indiqué, dans l'introduction, quelles considérations théoriques nous ont conduit dans la voie des essais physico-chimiques.

Nous allons maintenant préciser l'aspect sous lequel se présentait le problème et indiquer ce qui, dans les travaux antérieurs, pouvait éclairer la question.

Si l'on fait la bibliographie du mot potentiel oxydo-réducteur (potentiel de réduction), on aperçoit de suite son ampleur. On y discerne cependant deux grandes régions, presque distinctes : par l'objet et par les méthodes.

La première (Cf la revue ci-dessous), explorée depuis OSTWALD (*Allg. Chem.*, 1893, 2, Aufl. II, 883), concerne les corps chimiques définis, minéraux ou organiques.

Dans la deuxième, beaucoup plus étendue et confuse, prennent place toutes les expériences portant sur des milieux biologiques, la plupart du temps très mal définis, dans lesquels les plus récents travaux s'appliquent à caractériser ou isoler des corps chimiquement définis, tels que les substances sulphydrilées : cystéine, glutathion, etc.

Nous avons mentionné quelques-uns de ces travaux dans l'introduction.

MICHAELIS en fait un exposé d'ensemble dans son livre : *Oxydations-Réductions Potentielles (Monographien aus dem gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere*, 17, Band Berlin, Verlag von Julius Springer, 1929).

1. Revue des travaux antérieurs

Rappelons la signification du terme potentiel oxydo-réducteur. Ce potentiel est celui qui prend naissance dans une solution conductrice contenant la forme oxydée et la forme réduite de certains corps.

Ce potentiel est fixe pour un système donné, dans des conditions données, lorsque le passage de la forme oxydée à la forme réduite est réversible. Dans ce cas, la transformation dans un sens ou dans l'autre s'effectue avec production ou absorption de travail maximum.

OSTWALD a le premier exprimé que la grandeur de la force électromotrice mesure l'action oxydante ou réductrice des substances en présence. (*Allg. Chem.*, 2, Aufl., II, pp. 883 et suiv., Leipzig, 1893).

Puisque l'énergie chimique, mise en jeu dans une oxydation et une réduction réversible, se présente expérimentalement sous forme d'énergie électrique, il n'est pas illogique de prendre pour définir ces réactions le schéma :



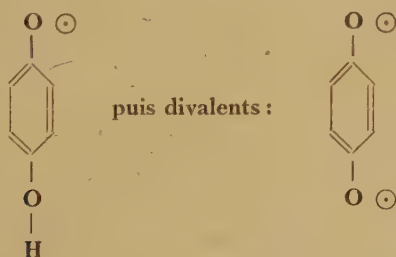
Ox et Red, désignant les formes actives échangeant, n , électrons (ϵ) au sein de la solution.

Il est quelquefois difficile de désigner ces formes, mais on peut toujours supposer leur existence.

Dans le cas de l'équilibre : sel ferreux-sel ferrique, par exemple, ces formes seraient : les ions Fe^{+++} et Fe^{++} .

Pour les corps organiques le discernement des formes actives est plus hypothétique.

Voici le cas de l'équilibre oxydo-réducteur quinone-hydroquinone. MICHAELIS admet la formation des ions monovalents :

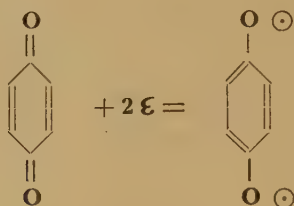


Le signe $\ominus$ indiquant une charge négative (un électron).

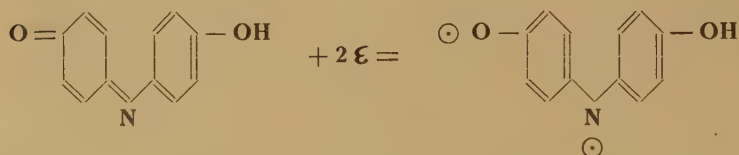
Finalement le schéma :



s'écrirait ici :



L. MICHAELIS examine d'autres cas, tels que celui de l'indophénol :



où il fait intervenir des formes ionisées intermédiaires, rendant parfaitement compte du processus d'équilibre, selon le schéma général indiqué.

L'expérience montre qu'en première approximation le potentiel oxydo-réducteur est de la forme :

$$E = A + B. \log \frac{(\text{Red})}{(\text{Ox})}$$

où A et B sont des constantes dépendant de la température, du pH, des constantes de dissociation ;

(Ox) et (Red), les concentrations des formes actives introduites dans l'expression schématique générale de

l'équilibre. Nous verrons plus loin quelles considérations théoriques permettent de calculer E.

Passons maintenant rapidement en revue les systèmes oxydo-réducteurs définis, déjà étudiés.

Les systèmes minéraux sont les plus anciennement connus.

En voici quelques-uns dont les potentiels ont été mesurés dans des conditions plus ou moins comparables :

$\text{Co}^{++++}/\text{Co}^{++}$, $\text{Mn}^{++++}/\text{Mn}^{++}$, $\text{Mn}^{++++}/\text{Mn}^{++}$,
 $\text{Ce}^{++++}/\text{Ce}^{++}$, $\text{Mn}^{+++}/\text{Mn}^{++}$, $\text{Ti}^{+++}/\text{Ti}^{++}$, $\text{Fe}^{+++}/$
 Fe^{++} , $\text{Fe}(\text{Cy})^6- - - / \text{Fe}(\text{Cy})^6- - -$, $\text{Cr}^{+++}/\text{Cr}^{++}$,
 $\text{Ti}^{++++}/\text{Ti}^{+++}$, $\text{V}^{+++}/\text{V}^{++}$, $\text{Sn}^{++++}/\text{Sn}^{+++}$, $\text{Sn}^{++++}/$
 Sn^{++} .

Les valeurs des potentiels de ces systèmes sont données dans le livre de MICHAELIS, p. 37, d'après H. Jermin CREIGHTON, *Principles and application of Electrochemistry*, N. Y., 1924.

Les systèmes étudiés appartenant à la chimie organique sont assez nombreux. L'exemple le plus connu est celui : quinone/hydroquinone (premier mémoire de BILMANN en 1920) auquel se rattache l'électrode à quinhydrone, dont le potentiel fixe pour un pH donné n'est pas autre chose qu'un potentiel d'oxydo-réduction d'équilibre entre la quinone et l'hydroquinone provenant de la dissociation de la quinhydrone.

La benzoquinhydrone peut d'ailleurs être remplacée par la tolu- et la xyloquinhydrone.

L'introduction de substituants sur le noyau modifie le potentiel.

Des systèmes analogues, étudiés par E. BILMANN et ses collaborateurs, sont ceux constitués par les produits

de dissociation des alloxanthines. (E. BIILMANN, H. LUND, *Am. Chim.*, 1923, **19**, 137 ; E. BIILMANN, H. G. MYGIND, *Bl.*, 1930, 532).

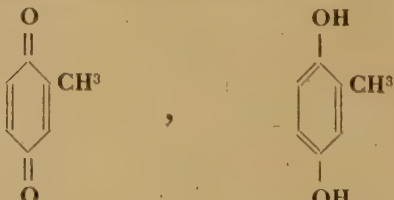
Les alloxanthines substituées donnent lieu à des potentiels de plus en plus faibles lorsque le nombre des méthyles ou le poids des substituants augmente.

Le tableau suivant rassemble les formules et les potentiels oxydo-réducteurs des systèmes relatifs aux corps en question.

Série des quinhydrones et alloxanthines

étudiés par E. Biilmann et ses collaborateurs

(t = 18° ; pH = 0)

FORMULES (1) (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
	0,7044
	0,6507

(1) Ces formules sont celles des corps qui, comme les quinhydrones, donnent, par dissociation dans l'eau, un équilibre équimoléculaire entre une forme oxydée et une forme réduite.

FORMULES (1) (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
$ \begin{array}{ccc} \text{O} & & \text{OH} \\ & & \\ \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3 & , & \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3 \\ & & \\ \text{OH} & & \text{OH} \end{array} $	0,6014
$ \begin{array}{ccc} \text{HN} - \text{C} = \text{O} & & \text{HN} - \text{C} = \text{O} \\ & & \\ \text{O} = \text{C} & \text{C} < \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{OH} \end{array} & \text{O} = \text{C} \quad \text{CHOH} \\ & & \\ \text{HN} - \text{C} = \text{O} & & \text{HN} - \text{C} = \text{O} \\ \text{Alloxane} & & \text{Acide dialurique} \end{array} $	0,3696
$ \begin{array}{ccc} \text{CH}_3 - \text{N} - \text{C} = \text{O} & & \text{CH}_3 - \text{N} - \text{C} = \text{O} \\ & & \\ \text{O} = \text{C} & \text{C} < \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{OH} \end{array} & \text{O} = \text{C} \quad \text{CHOH} \\ & & \\ \text{HN} - \text{C} = \text{O} & & \text{HN} - \text{C} = \text{O} \end{array} $	0,3672
$ \begin{array}{ccc} \text{CH}_3 - \text{N} - \text{C} = \text{O} & & \text{CH}_3 - \text{N} - \text{C} = \text{O} \\ & & \\ \text{O} = \text{C} & \text{C} < \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{OH} \end{array} & \text{O} = \text{C} \quad \text{CHOH} \\ & & \\ \text{CH}_3 - \text{N} - \text{C} = \text{O} & & \text{CH}_3 - \text{N} - \text{C} = \text{O} \end{array} $	0,3660
$ \begin{array}{ccc} \text{CH}_3 - \text{N} - \text{C} = \text{O} & & \text{CH}_3 - \text{N} - \text{C} - \text{O} \\ & & \\ \text{O} = \text{C} & \text{C} < \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{OH} \end{array} & \text{O} = \text{C} \quad \text{CHOH} \\ & & \\ \text{C}^3\text{H}_7 - \text{N} - \text{C} - \text{O} & & \text{C}^3\text{H}_7 - \text{N} - \text{C} = \text{O} \end{array} $	0,3640

(1) Voir renvoi (1), p. 92.

Le second groupe d'exemples que nous voulons donner de corps organiques ayant des formules voisines et des potentiels différents est celui des matières colorantes étudiées principalement par CLARK et ses collaborateurs (*Hygienic Laboratory Bulletin n° 151 de l'United States Public Health Service* (1928), Washington, C. C. d'une part, et par L. RAPKINE, A. P. STRUIK et R. WURMSER (1929) (*Jour. Chem. Phys.*, **26**, 341), d'autre part.

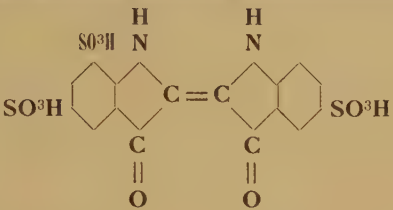
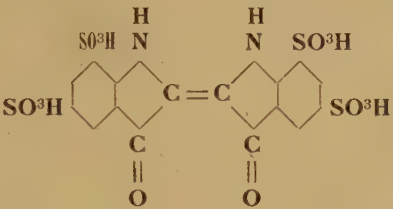
Ces travaux avaient pour but de définir des colorants d'oxydo-réduction servant à mesurer approximativement mais rapidement les potentiels oxydo-réducteurs de milieux biologiques, vivants ou non. Le tableau suivant donne les formules et les potentiels oxydo-réducteurs des corps en question.

Série des indigos sulfonés

étudiés par M. X. Sullivan et W. M. Clark

(t = 30°; pH = 7)

FORMULES (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
1	— 0,156
2	— 0,123

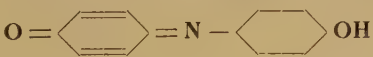
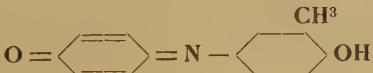
FORMULES (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
3 	— 0,08
4 	— 0,045

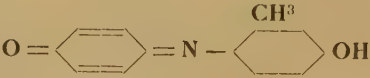
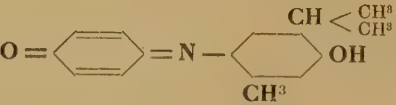
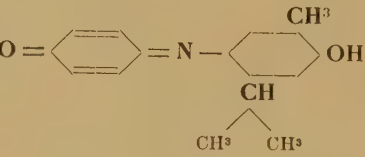
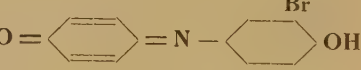
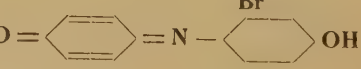
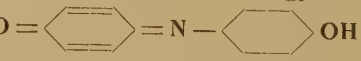
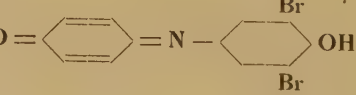
Le potentiel diminue régulièrement lorsque le nombre de groupes sulfoniques augmente.

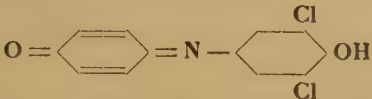
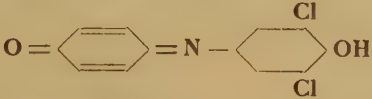
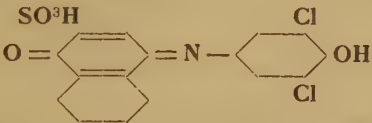
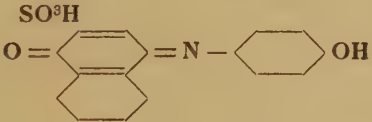
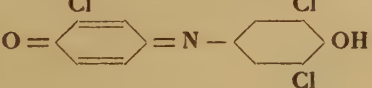
Série des Indophénols

étudiés par W. M. Clark, H. Gibbs, B. Cohen, R. K. Cabmann

(t = 30°; pH = 7)

FORMULES (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
5 	+ 0,229
6 	+ 0,196

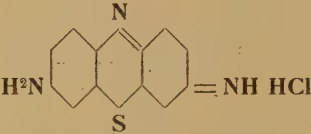
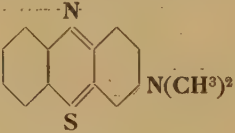
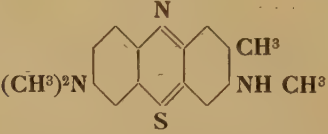
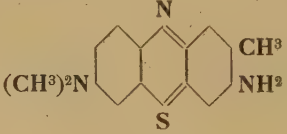
FORMULES (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
7 	+ 0,212
8 	+ 0,175
9 	+ 0,176
10 	+ 0,233
11 	+ 0,251
12 	+ 0,237
13 	+ 0,219

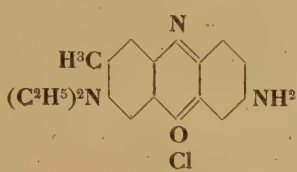
FORMULES (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
14 	+ 0,219
15 	+ 0,181
16 	+ 0,118
17 	+ 0,123
18 	+ 0,219

Il semble que l'introduction d'un ou de plusieurs groupes substituants (méthyle, isopropyle) diminue le potentiel oxydo-réducteur. (Ex. : 6, 7, 8, 9.) Les substituants tels que Br et Cl l'augmentent dans les exemples 10, 11, 12, et le diminuent dans les exemples 13, 14, 15, 16, 18, les positions 2,6 du phénol étant alors occupées par les halogènes.

Série des Thiazines et Oxazines

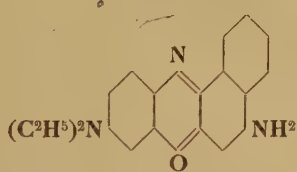
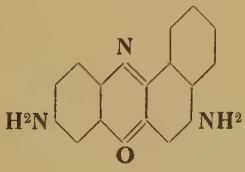
($t = 18^{\circ}$; $\text{pH} = 7$)

FORMULES (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
Violet de Lanth (Thionine) (W.-M. CLARK) 19 	+ 0,058 ($t = 30^{\circ}$)
Bleu de méthylène (CLARK, COHN) 20 	+ 0,011 ($t = 30^{\circ}$)
Bleu azur 1 (RAPKINE, STRUYK, WURMSER) 21 	+ 0,01
Bleu de toluidine (RAPKINE, STRUYK, WURMSER) 22 	+ 0,01

FORMULES (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
Bleu de crésyle (RAPKINE, STRUYK, WURMSER) 23 	+ 0,03

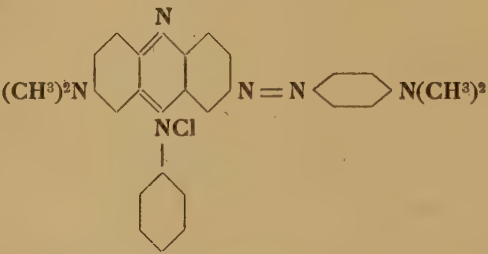
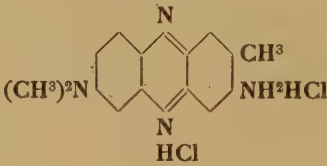
Série des sels de Naphtophénazonium
étudiés par Rapkine, Struyk et Wumser

(t = 18°; pH = 7)

FORMULES (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
<i>Bleu de Nil</i> 24 	— 0,140
<i>Violet de crésyle</i> 25 	— 0,165

Série des Azines
étudiés par Rapkine, Struyk et Wumser

(t = 18°; pH = 7)

FORMULES (FORME OXYDÉE)	POTENTIELS (VOLTS)
<i>Vert Janus</i> 26 	— 0,287
<i>Rouge neutre</i> 27 	— 0,340

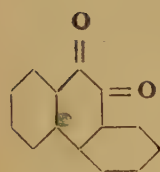
Les exemples 19, 20, 21, 22, 23 du groupe des thiazines et oxazines, correspondent à des potentiels oxydo-réducteurs voisins, l'introduction de CH³ abaissant le potentiel.

Nous devons maintenant citer des travaux considérables effectués par J.-B. CONANT, H.-M. KAHN, L.-F. FIESER, S.-S. KURTZ, *Am Ch. Soc.*, 44, 1382 (1922); V. LA MER and E. BAKER, *Id.*, 1954 (1922); J.-B. CONANT and L.-F. FIESER, *Id.*, 45, 2194 (1923); J. CONANT and L.-F. FIE-

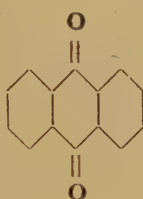
SER, 46, 1858 (1924); L. FIESER, 48, 1097 (1926); FIESER, MARION A. AMES, 49, 2604 (1927); FIESER, 50, 465 (1928); FIESER, 51, 3103 (1929).

Les auteurs cités étudient systématiquement le résultat des modifications apportées à la molécule organique quinonique : influence de SO^3H , de Cl, Br, de OH, de CH^3 , d'un noyau cyclique, hétérocyclique, d'un alcooxyle, de l'isomérisie de position.

Les corps étudiés sont les suivants :



ou



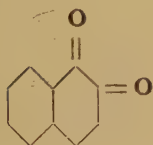
Anthraquinone et dérivés avec un substituant ou plusieurs substituants tels que : SO^3H^2 , Cl, Br, CH^3 , OH, CH^2Cl .



Benzoquinone et dérivés avec un ou plusieurs substituants tels que Br, Cl, $\text{CH}^3\text{CH}(\text{CH}^3)^2$, OCH^3OH , OC^2H^5 , OC^6H^5 .



ou



Naphtoquinones et dérivés avec un ou plusieurs substituants tels que : Cl, Br, SO^3H^2 , Hétérocycle (pyridinique, imidazol, thiazol, thiophène).

Phénanthrènes-quinones avec substituants tels que :

NO^2 , $\text{CH}^3\text{NH}^2\text{CN}$, $\text{CO}^2\text{C}^6\text{H}^5$, CO^2CH^3 , CO^2H , Br , SO^3H , OCOCH^3 , OCH^3 , OH .

Les auteurs cherchent à évaluer l'influence des substituants (un ou plusieurs) sur le potentiel oxydo-réducteur.

Quelques règles générales semblent possibles, eu égard à l'influence des substituants, à savoir :

Des substituants tels que NO^2 , CN , CO^2H , SO^3H , Cl , Br , augmentent le potentiel oxydo-réducteur de l'édifice moléculaire dans lequel ils sont introduits.

Des substituants tels que OH , CH^3 , $\text{CH}(\text{CH}^3)(\text{CH}^3)$, OCH^3 le diminuent.

L'effet des polysubstitutions est supérieur à la somme des effets individuels.

Aucun des systèmes cités dans cette brève bibliographie des systèmes organiques définis ne se rapproche des systèmes arsenicaux que nous nous proposons d'étudier; tous sont caractérisés par le passage d'un chromophore, quinoïdique en général, à sa forme réduite.

Examinons maintenant les méthodes et appareils utilisés dans ces différents travaux.

Appareil. — Pour les mesures portant sur des systèmes chimiques définis, l'appareil généralement utilisé sauf quelques modifications de détail, commandées par le degré de précision recherché est celui décrit par W. M. CLARK : *Studies on Oxidation Reduction*, pp. 31 et suivantes, et *supplementary notes*, page 345.

Il se compose essentiellement :

a) D'un vase en verre, fermé par un bouchon à cinq trous, dans lesquels s'ajustent :

Une électrode en platine brillant (or ou platine doré);

Un tube d'arrivée de l'azote ;

L'extrémité d'une burette graduée ;

Un tube d'échappement de l'azote ;

Un pont de KCl reliant cette demi-cellule à la demi-cellule de comparaison, qui est généralement une électrode à calomel.

b) D'un appareil débitant environ 600 cm^3 d'azote privé d'oxygène.

Cet azote est purifié par passage sur du cuivre réduit chauffé vers 300° - 400° .

c) D'une électrode de comparaison : demi-cellule à calomel, saturé ou N/10. Les deux demi-cellules sont placées dans des thermostats.

d) D'un potentiomètre destiné à mesurer la différence de potentiel entre l'électrode à calomel et l'électrode en platine brillant, par opposition avec un élément de WESTON. Un électromètre de LIPPMANN, par exemple, permet d'apprécier le zéro.

W. M. CLARK utilise un appareil entièrement clos, qui permet d'opérer sur des substances très facilement oxydables, telles que les leuco-dérivés des matières colorantes.

Méthodes. — Tous les travaux cités utilisent une des deux méthodes suivantes :

a) *Méthode par titrage.* — Elle consiste essentiellement à introduire dans le vase électrométrique, une quantité connue de substance sous sa forme réduite ou

(1) En particulier, les joints de caoutchouc sont proscrits parce que perméables à l'air.

oxydée, dans une solution tampon de pH connu, privé d'oxygène par un passage rapide d'azote, puis à ajouter, au moyen de la burette graduée, des quantités connues d'une solution titrée oxydante ou réductrice, possédant le même pH que le tampon.

Après chaque addition, le rapport oxydo-réducteur est modifié; il prend une valeur calculable qui correspond à un potentiel oxydo-réducteur, déterminé par une mesure électrométrique correspondante. On obtient ainsi une courbe :

$$\text{Potentiel} = f\left(\frac{\text{Ox.}}{\text{Réd.}}\right)$$

ayant, en général, la forme d'un S et donnant, pour le pH et la température choisis, tous les renseignements sur le potentiel oxydo-réducteur de la substance étudiée.

L'application de cette méthode exige que la réduction ou l'oxydation, consécutive à chaque addition, soit suffisamment rapide pour être, aux faibles concentrations employées, complète dans un temps fini. Elle exige que la solution oxydante ou réductrice titrée, soit stable pendant la durée de l'expérience et qu'elle puisse être ajustée à un pH donné (ce qui est difficile dans le cas de l'eau oxygénée, des sels titaneux, de l'hydrosulfite...)

Que cette liqueur ou ses produits de transformation ne gênent pas la mesure de potentiel oxydo-réducteur (hydrosulfite donnant du sulfite, par exemple).

Les principaux oxydants ou réducteurs employés par CLARK et ses collaborateurs sont : le chlorure titaneux, les sulfites, l'hydrosulfite, le leuco-indigo carmin (le leuco d'une matière colorante réduit toutes les matières colo-

rantes ayant un potentiel oxydo-réducteur supérieur au sien), le ferri-cyanure de K, l'eau oxygénée, l'eau aérée, les chromates, la benzoquinone, l'eau de chlore.

L.-F. FIESER et ses collaborateurs emploient aussi les quinones comme oxydants de titrage.

RAPKINE, STRUYK et WURMSER se servent de citrate titaneux ou, plus exactement, d'un complexe stable, de $TiCl_4$ et d'acide citrique, utilisé aussi par CLARK.

Il existe beaucoup d'autres réactifs de titration potentiométrique d'oxydo-réduction : les bromates, iodates, sels cériques, permanganates, halogènes, bichromates, chloramine T, peracides, cités par N. Howell FURMANN. (*Industrial and Engineering chemistry, analytical Edition*, July 15, 1930, vol. 2, n° 3, pp. 220-223.)

b) *Méthode par mélange.* — Elle se ramène à la précédente avec cette différence que les milieux oxydo-réducteurs, avec Ox/Red donné et dont on mesure le potentiel, sont réalisées par mélange en proportions convenables de la forme réduite et de la forme oxydée, préparées d'avance. Comme précédemment, cette méthode aboutit à une courbe : Potentiel en fonction de Ox/Red, valable pour une température et un pH donnés.

La méthode est délicate, parce que la forme réduite est en général très oxydable, d'où la nécessité d'utiliser l'appareil de CLARK.

C'est cependant à cette méthode que nous nous sommes arrêtés ; nous verrons plus loin pourquoi.

L'étude complète du potentiel oxydo-réducteur d'une substance pose d'autres problèmes dont l'ensemble est soigneusement envisagé et traité dans les travaux de CLARK déjà cités.

En voici quelques-uns :

Détermination du nombre d'électrons mis en jeu dans la réaction d'oxydo-réduction ;

Influence de la température sur le potentiel ;

Influence du pH sur le potentiel oxydo-réducteur, à quoi se rattache l'étude des coefficients de dissociation des substances.

Citons pour mémoire l'influence du tautomérisme sur le potentiel oxydo-réducteur et l'influence des concentrations, cette dernière se rattachant à la considération des « activités ».

Nous n'explicitons pas ces différents points et renvoyons aux exposés très complets de CLARK et MICHAELIS dans *Studies on Oxydation Reduction* (Publ. Health service), *The Determination of Hydrogen ions*, 1928, pp. 367 et suiv., par CLARK ; *Oxydations-reductions potentielle*, par MICHAELIS.

Abordons maintenant le problème des acides arsenicaux :

2. — EXPÉRIENCE ET THÉORIE

Considérant donc les acides arsenicaux, voyons d'abord s'il est possible de les assimiler aux corps ci-dessus nommés, et donnant lieu à un équilibre réversible entre leur forme réduite et leur forme oxydée :



Ce qui entraînerait l'existence d'un potentiel oxydo-réducteur.

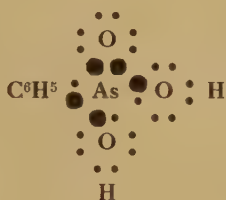
Nous allons faire une hypothèse, et affecter aux acides arsenicaux un schéma électronique.

Cette hypothèse n'engage en rien l'existence du potentiel oxydo-réducteur qui sera établie expérimentalement, mais elle donne satisfaction à l'esprit et de plus correspond à un certain nombre de faits expérimentaux.

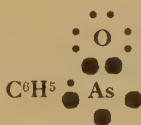
Notons bien cependant, que des considérations purement thermodynamiques et ne mettant pas en jeu le chemin suivi dans la réduction, suffiraient à calculer une expression théorique du potentiel oxydo-réducteur.

Hypothèse électronique ⁽¹⁾. — Dans les composés de l'arsenic étudiés, l'arsenic est toujours fixé à un noyau aromatique, il est, soit pentavalent, soit trivalent. D'une part : acide arsenical, d'autre part : arsénoxyde.

L'arsenic possède 5 électrons périphériques. Si nous mettons en évidence les octets, nous pourrions représenter schématiquement la molécule d'acide arsenical par :



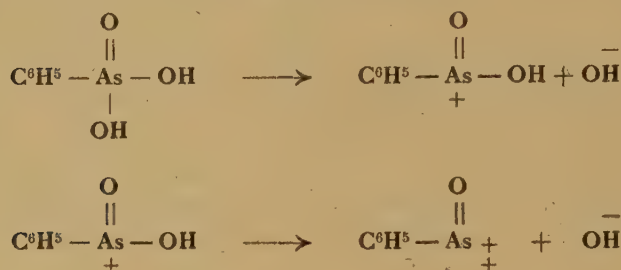
les gros points figurant les électrons de l'arsenic. De même la molécule d'arsénoxyde, serait représentée par le schéma suivant :



(1) Elle nous a été suggérée par M. KIRJMAN.

Pour figurer électroniquement la réduction de l'acide arsenical en arsénoxyde, nous allons poser hypothétiquement que les liaisons de As avec les OH, sont ionisables (liaisons polaires).

Il en résulte les possibilités suivantes :



La réduction correspondrait essentiellement dans le gain de 2 électrons, par l'ion positif divalent :



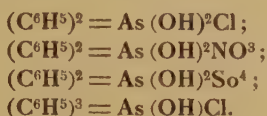
Quels faits expérimentaux justifient ces constructions ?

Si l'hypothèse de la dissociation basique est licite, il doit exister des combinaisons du reste arsenical dissocié avec les acides.

Or les composés : $\text{R} - \text{AsX}^4$ (Aryl-arsines tétrahalogénées) et $\text{R} - \text{AsOX}^2$ (Aryl-arsines oxyhalogénées) existent (Voir RAIZISS et GAVRON, *Organic arsenical compound*, pp. 235 et suivantes), ce qui permet de supposer l'existence de restes : $\text{R} - \text{As}++++$ et $\text{R} - \text{AsO}++$ à caractère basique.

Récemment KAPPELMEIER (*Rec. trav. chem. Pays-Bas*

(1930), 47, 57), prépare après différents auteurs et isole les composés définis suivants :



L'auteur insiste sur ce fait qu'on opère toujours en milieu acide pour réduire les acides arsenicaux, par SO^2 , la réduction se montrant toujours plus facile lorsqu'on opère en milieu acide (1) et qu'on aboutit au chlorure d'arsine.

Dans le cas particulier des acides diaryl arsiniques, il montre qu'il se forme pendant la réduction en milieu chlorhydrique par SO^2 , précisément le corps :



qui peut être considéré comme le chlorhydrate, résultant de l'union de l'ion $\text{Cl}-$ et de l'ion $(\text{C}^6\text{H}_5)^2 = \text{AsO}+$, libéré par la dissociation basique, préliminaire à la réduction.

La molécule HOH , figurant ci-dessus pouvant ensuite être retenue dans la molécule organique, en donnant selon les vues de KAPPELMEIER un édifice :

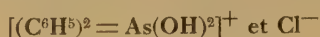


où l'As aurait un indice de coordination égal à quatre, comparable à celui attribué à l'azote, dans les composés tels que :



(1) Ce milieu acide favoriserait ainsi la dissociation basique, préliminaire à la réduction.

Dans un pareil complexe, le Cl peut se séparer en donnant :



c'est-à-dire, d'une part, l'ion Cl⁻ et, d'autre part, l'ion : (hydraté) :



analogue (pour l'acide diaryl-arsinique) à celui que nous avons hypothétiquement considéré dans la dissociation basique des acides arsiniques (As^v) pour expliciter le processus de la réduction en arsénoxyde (Asⁱⁱⁱ).

Bien que, ajoutent les auteurs, les composés, acide arylarsinique, HCl n'aient pas été isolés pour les acides mono-arylarsiniques, il est vraisemblable que la tendance à se former, subsiste encore ainsi que la tendance à la dissociation basique (Nous montrerons plus loin que nous avons cependant isolé, dans certains cas, ces complexes).

On rapprochera l'hypothèse de la dissociation basique préliminaire du fait suivant : Lorsqu'on veut réduire un groupe NO², fixé sur le noyau, d'un acide arsenical, sans réduire le groupe arsenical on opère en milieu alcalin. Lorsqu'on réduit le groupe AsO³H² en arsénoïque, on opère bien en milieu alcalin ou neutre, mais alors, on ne s'arrête jamais au stade arsénoxyde, ce qui indique un processus de réduction tout différent de celui envisagé ici et conduisant à l'arsénoxyde.

D'autre part, lorsque nous avons procédé aux mesures de potentiel oxydo-réducteur des arsenicaux, nous avons très rapidement été frappé, par la différence de grandeur

(1) Que l'on peut écrire $[(C^6H^5)_2 = AsO_2H_2]^+$

entre les vitesses de réduction des acides arsenicaux et celles des matières colorantes. Cette différence se manifeste par la lenteur d'établissement des équilibres oxydo-réducteurs, lorsqu'on déplace cet équilibre dans un sens ou dans l'autre.

Par exemple, lorsque nous avons voulu procéder par titrage, pour établir les courbes de potentiel oxydo-réducteur nous avons été arrêté par la grande durée de la réduction ou de l'oxydation.

Dans le procédé adopté ensuite pour mesurer le potentiel oxydo-réducteur par mélange, nous avons constaté un effet tampon ("poise ou poisoning effect") de CLARK assez faible. Cet effet tampon dépend directement de la vitesse avec laquelle le système tend à revenir à sa position d'équilibre lorsqu'on le déplace, d'une quantité, très petite d'une part ou de l'autre.

Plus la vitesse de réaction dans un sens ou dans l'autre est grande, plus l'équilibre se rétablit vite.

Or cette vitesse est proportionnelle, entre autres choses, à la concentration des réactifs, autrement dit, aux chances de rencontre.

En effet, les dissociations basiques, surtout en milieu basique, comme ceux utilisés, étant très faibles, les probabilités de rencontre sont très petites et les vitesses de réaction résultantes, très petites.

Si, au contraire, on peut opérer en milieu acide ($\text{pH} = 0$), comme c'est le cas pour l'acide anilarsinique ayant une fonction NH^2 soluble dans l'acide HCl N/10, on constate un effet tampon très nettement plus accusé que celui observé dans les mesures en milieu basique ($\text{pH} = 8,9$).

La légitimité de notre hypothèse sur la phase dissociée

(dissociation basique), se trouve donc confirmée de plusieurs façons.

ÉTUDE MATHÉMATIQUE DES PHÉNOMÈNES

Expérimentalement, lorsqu'on mélange en proportions définies un acide arsenical et sa forme réduite : arsénoxyde, dans un milieu de pH défini et privé d'oxygène, on constate l'établissement d'un potentiel d'équilibre.

C'est-à-dire que si l'on plonge dans le milieu décrit ci-dessus une électrode de platine brillant et qu'on oppose à cette demi-cellule une demi-cellule à calomel, on peut alors mesurer, entre les deux électrodes, une différence de potentiel déterminée, parfaitement reproductible, à quelques millivolts près, dans les mêmes conditions de pH et de concentration.

De plus, cette différence de potentiel se présente comme correspondant à un équilibre dans la demi-cellule étudiée.

C'est-à-dire que si, dans la mesure de la différence de potentiel, par la méthode d'opposition, on envoie un petit courant ΔI dans un sens, il tend à s'établir un courant en sens inverse ramenant l'égalité entre la différence de potentiel opposée et celle mesurée.

En termes électroniques, si on envoie des électrons ils sont absorbés; si, au contraire, on demande des électrons ils sont fournis. Le passage d'une petite quantité de la forme oxydée à la forme réduite, et réciproquement, compense, par absorption ou libération d'électrons, les variations ΔE de potentiel, produites volontairement entre la demi-cellule étudiée et la demi-cellule à calomel.

On est donc en droit de poser, pour caractériser cette équilibre, l'égalité réversible :



Ox et Red. désignant les formes oxydées ou réduites qui échangent n électrons ($n \mathfrak{E}$).

On constate de plus que la différence de potentiel E_c (E calomel) mesurée entre les deux demi-cellules est une fonction du rapport $\frac{(\text{Ox})}{(\text{Red})}$ du pH et de la température, soit :

$$E = f \left[\frac{(\text{Ox})}{(\text{Red})} \text{ pH, } t \right]$$

Si dans une demi-cellule on introduit une solution, à un pH donné, d'un mélange d'Ox et de Red dans le rapport $\frac{(\text{Ox})}{(\text{Red})} = a_1$ et dans une autre cellule un mélange dans le rapport $\frac{(\text{Ox})}{(\text{Red})} = a_2$, si, de plus, on relie ces deux demi-cellules par un fil métallique, il s'établira un courant dans ce fil jusqu'à réalisation de l'égalité des deux rapports. D'une part, il y aura disparition de forme oxydée, et d'autre part, apparition de forme réduite.

Nous avons affaire à une transformation réversible (réduction ou oxydation) s'effectuant avec production de travail maximum dépendant de l'état initial et de l'état final.

Le travail électrique peut servir à mesurer ce travail maximum caractéristique et, finalement, en opérant dans des conditions identiques, des nombres mesurant des dif-

férences de potentiel peuvent servir d'indice pour classer les travaux maxima correspondants aux systèmes donnés.

Nous pourrions les appeler oxydo-réducteurs suivant l'expression adoptée pour des systèmes déjà étudiés, tels que les systèmes : bleu de méthylène/leuco, fer ferreux/fer ferrique, cystéine/cystine, par exemple.

Ce classement nous indiquera quels systèmes sont en des circonstances identiques plus ou moins réducteurs. Il établira une hiérarchie entre les « vertus » réductrices ou oxydantes des différents systèmes.

Etant donné des acides arsenicaux divers, introduits dans un même organisme vivant, **nous sauront quels seront les plus facilement réduits.**

La possibilité et la rapidité de passage d'un acide arsenical à la forme réduite dépendra, en effet, de la place assignée par l'expérience dans le classement en question.

Essayons de préciser ces indications. En particulier, quelle est la forme de la fonction :

$$E = f \left[\frac{(\text{Ox})}{(\text{Red})} \text{ pH, } t \right]$$

Nous pouvons pour cela, faire intervenir uniquement des considérations thermodynamiques, ne tenant pas compte du mécanisme électronique de l'équilibre mais portant sur les variations de concentrations et sur le travail maximum mis en jeu dans les transformations réversibles.

Travail indépendant du processus suivi et que l'on peut imaginer réalisé, par exemple, par le moyen de membranes semi-perméables.

Un exemple du calcul, conduit de cette manière, est donné par MICHAELIS, page 23 de son livre, déjà cité.

Si nous utilisons l'hypothèse précédemment développée de l'échange d'électrons accompagnant et constituant le passage de la forme oxydée à la forme réduite, nous pourrions alors raisonner comme CLARK *Hygienic Laboratory Bulletin*, n° 151; *Studies on Oxidation-reduction* (1928) pp. 8 et suivantes; *The determination of Hydrogen Ions* (1928) pp. 367 et suivantes, et dire que l'équilibre étudié qui donne lieu à une mesure de potentiel grâce à une électrode en platine brillant plongée dans le milieu convenablement réalisé, est caractérisée par la relation :



les concentrations d'équilibre satisfaisant à :

$$(1) \quad \frac{(\text{R} - \text{AsO}^+)(\epsilon)_s^2}{(\text{R} - \text{AsO})} = K$$

où () désigne les *activités* (fonctions des concentrations).

Admettons que $(\epsilon)_m$ et $(\epsilon)_s$ soient les activités des électrons dans le métal et la solution, le travail requis pour transporter isothermiquement un faraday d'électrons de $(\epsilon)_m$ à $(\epsilon)_s$ sera :

$$W = RT \log_e \frac{(\epsilon)_m}{(\epsilon)_s} \quad (T = \text{température absolue})$$

ce qui correspond à une différence de potentiel de :

$$(2) \quad E = \frac{W}{2F} = \frac{RT}{2F} \log_e \frac{(\epsilon)_m}{(\epsilon)_s}$$

avec $F = 1$ faraday.

Mais d'après (1)

$$E_s = \sqrt{\frac{(R - \text{AsO}^+)}{(R - \text{AsO}^{++})} K}$$

d'où, en substituant dans (2) et en supposant $(\varepsilon)_m$ constant

$$E = C^{te} - \frac{RT}{2F} \log_e \frac{(R - \text{AsO}^+)}{(R - \text{AsO}^{++})}$$

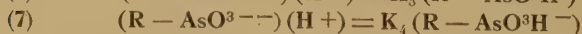
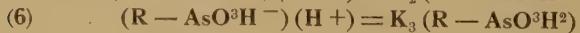
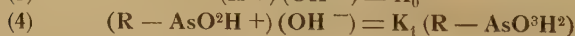
Si l'on convient de prendre pour origine des potentiels, le potentiel d'une électrode à hydrogène normal, la valeur E , ci-dessus, désignera la différence de potentiel entre l'électrode à hydrogène et l'électrode en platine brillant plongée dans le milieu oxydo-réducteur étudié.

Ce potentiel dépend de T et du rapport $\frac{(R - \text{AsO}^+)}{(R - \text{AsO}^{++})}$ des activités.

Supposons, en première approximation, que l'on puisse remplacer les activités par les concentrations, ⁽¹⁾

• Il s'agit d'exprimer $\frac{(R - \text{AsO}^+)}{(R - \text{AsO}^{++})}$ en fonction des concentrations totales en forme oxydée et en forme réduite.

Dans la solution règnent différents équilibres satisfaisant aux égalités suivantes :



K_0, K_1, K_2, K_3, K_4 , sont des constantes de dissociation.

(1) On utilise des dilutions de $\frac{M}{350}$ dans des solutions-tampons $\frac{M}{10}$.

$$(8) \quad (\text{Tot. Ox}) = (\text{R} - \text{AsO}^3\text{H}^2) + (\text{R} - \text{AsO}^3\text{H}^-) \\ + (\text{R} - \text{AsO}^3--^-) + (\text{R} - \text{AsO}^2\text{H}^+) + (\text{R} - \text{AsO}^{++})$$

(Tot Ox) désignant la totalité de l'acide arsenical introduit, et subissant les diverses dissociations.

En multipliant (4) et (5) on a :

$$(9) \quad (\text{R} - \text{AsO}^{++}) (\text{OH}^{--})^2 = \text{K}_1 \text{K}_2 (\text{R} - \text{AsO}^3\text{H}^2)$$

En multipliant (6) et (7) on a :

$$(10) \quad (\text{R} - \text{AsO}^3--^-) (\text{H}^+)^2 = \text{K}_3 \text{K}_4 (\text{R} - \text{AsO}^3\text{H}^2)$$

De (9) et (3) on tire :

$$(11) \quad (\text{R} - \text{AsO}^3\text{H}^2) = \frac{\text{K}_0^2 \text{K}_1 \text{K}_2}{(\text{H}^+)^2} (\text{R} - \text{AsO}^{++})$$

De (6) et (11) on tire :

$$(12) \quad (\text{R} - \text{AsO}^3\text{H}^-) = \frac{\text{K}_0^2 \text{K}_1 \text{K}_2 \text{K}_3}{(\text{H}^+)^3} (\text{R} - \text{AsO}^{++})$$

De (10) et (11) on tire :

$$(13) \quad (\text{R} - \text{AsO}^3--^-) = \frac{\text{K}_0^2 \text{K}_1 \text{K}_2 \text{K}_3 \text{K}_4}{(\text{H}^+)^4} (\text{R} - \text{AsO}^{++})$$

De (4), (3) et (11), on tire :

$$(14) \quad (\text{R} - \text{AsO}^2\text{H}^+) = \frac{\text{K}_0 \text{K}_1^2 \text{K}_2}{(\text{H}^+)} (\text{R} - \text{AsO}^{++})$$

Ecrivons :

$$(15) \quad (\text{R} - \text{AsO}^{++}) = (\text{R} - \text{AsO}^{++})$$

En additionnant membre à membre on obtient en tenant compte de (8) :

$$(\text{Tot Ox}) = (\text{R} - \text{AsO} + \cdot) \left(1 + \frac{\text{A}}{(\text{H} +)} + \frac{\text{B}}{(\text{H} +)^2} + \frac{\text{C}}{(\text{H} +)^3} + \frac{\text{D}}{(\text{H} +)^4} \right)$$

Avec :

$$\begin{aligned} \text{A} &= \text{K}_0 \text{K}_1^2 \text{K}_2 \\ \text{B} &= \text{K}_0^2 \text{K}_1 \text{K}_2 \\ \text{C} &= \text{K}_0^3 \text{K}_1 \text{K}_2 \text{K}_3 \\ \text{D} &= \text{K}_0^2 \text{K}_1 \text{K}_2 \text{K}_3 \text{K}_4 \end{aligned}$$

On obtient donc finalement :

$$(16) \quad \text{E} = \text{K} - \frac{\text{RT}}{2\text{F}} \log_e \frac{(\text{R} - \text{AsO})}{(\text{Tot Ox})} - \frac{\text{RT}}{2\text{F}} \log_e \left(1 + \frac{\text{A}}{(\text{H} +)} + \frac{\text{B}}{(\text{H} +)^2} + \frac{\text{C}}{(\text{H} +)^3} + \frac{\text{D}}{(\text{H} +)^4} \right)$$

Si on remplace R par 8,316 ; T par 293° ; F par 96500, et si on multiplie par $\frac{1}{\log_e} = \frac{1}{0,434}$ on aura pour le potentiel à 20° :

$$\text{E} = \text{K} - 0,0125 \log_{10} \frac{(\text{R} - \text{AsO})}{(\text{Tot Ox})} - 0,0125 \log_{10} \left(1 + \frac{\text{A}}{(\text{H} +)} + \frac{\text{B}}{(\text{H} +)^2} + \frac{\text{C}}{(\text{H} +)^3} + \frac{\text{D}}{(\text{H} +)^4} \right)$$

Variation de E en fonction de la proportion de corps réduit. — Si *a* désigne la fraction du mélange en forme réduite, on aura :

$$\frac{(\text{R} - \text{AsO})}{(\text{Tot Ox})} = \frac{a}{1 - a}$$

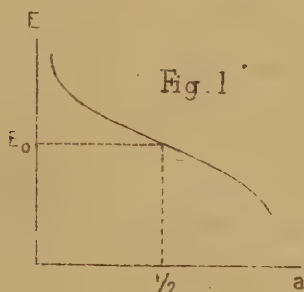
d'où :

$$\text{E} = \text{A} - \text{B} \log \frac{a}{1 - a} = \text{A} + \text{B} \log \frac{1 - a}{a}$$

et :

$$\frac{dE}{da} = \frac{-B}{(1-a)a} \quad \frac{d^2E}{da^2} = \frac{1-2a}{(1-a)^2 a^2}$$

La courbe des variations du potentiel oxydo-réducteur en fonction de a aura la forme suivante :



et présentera un point d'inflexion pour $a = \frac{1}{2}$.

Ce sera précisément la valeur correspondante E^0 que l'on choisira comme valeur du potentiel oxydo-réducteur, le phénomène étant « tamponné » dans cette région.

Les courbes que nous avons obtenues, expérimentalement, ont effectivement cette forme en S.

On remarque, d'ailleurs, en revenant aux notations générales.

$$E = A - \frac{RT}{nF} \log_e \frac{(\text{Red})}{(\text{Tot Ox})} = A + \frac{RT}{nF} \log_e \frac{1-a}{A}$$

que :

$$\frac{dE}{da} = \frac{-RT}{nF(1-a)a}$$

permet de vérifier la valeur de n , c'est-à-dire du nombre

d'électrons mis en jeu, lorsqu'on connaît a et qu'on a construit la courbe :

$$E = f(a)$$

En particulier pour $a = \frac{1}{2}$, où la pente de la courbe est le plus facile à mesurer :

$$\frac{dE}{da} = -0,0501 \text{ (E étant exprimé en volts).}$$

Or, sur la courbe expérimentale du stovarsol, par exemple, la construction de la tangente détermine sur l'axe des potentiels un segment de 0,048 volts. Ce qui confirme l'hypothèse des deux électrons.

Erreur. — L'erreur sur E , provenant d'une erreur sur a , sera, aux environs de $a = \frac{1}{2}$:

$$\Delta E = 0,05 \Delta a$$

Or les pesées sont faites à 0 mg. 5 près, soit pour

$$\left| \frac{da}{a} \right| = \frac{0,5}{30} + \frac{0,5}{30} \text{ d'où pour } da : da = \frac{1}{60}$$

et pour ΔE : $\Delta E = 1$ millivolt.

Influence du pH sur le potentiel. — Si on examine l'expression (16) du potentiel E , calculée précédemment, on voit que E est fonction de (H^+) , donc du pH, puisque :

$$pH = \log_{10} \frac{1}{(H^+)}$$

Il est facile de prévoir que E sera une fonction décroissante du pH.

On a, en effet, à un facteur constant près ($\log_{10} e$) :

$$\begin{aligned} \frac{dE}{d\text{pH}} &= \frac{dE}{d(\text{H}^+)} \times [-(\text{H}^+)] \\ &= \frac{-RT}{2F} \cdot \frac{A(\text{H}^+)^3 + 2B(\text{H}^+)^2 + 3C(\text{H}^+) + 4D}{(\text{H}^+)^4 + A(\text{H}^+)^3 + B(\text{H}^+)^2 + C(\text{H}^+) + D} \end{aligned}$$

Pour calculer la valeur de la dérivée et par suite la pente de la courbe $E = f(\text{pH})$, il faudrait connaître les coefficients A, B, C, D, c'est-à-dire les constantes de dissociations : K_0, K_1, K_2, K_3, K_4 .

On sait que $K_0 = 10^{-14}$, K_1 et K_2 sont de l'ordre de $6 \cdot 10^{-5}$.

Nous donnons cette valeur d'après le travail de Richard LORENTZ et Ericka SCHMIDT, *Zeit fur an. u. allg. Chemie*, 111, 175 (1920), sur les conductibilités des différents acides arsenicaux, tels que $\text{AsO}_3\text{H}_2 \text{C}_6\text{H}_4 \text{NH}_2$, $\text{AsO}_3\text{H}_2 \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)(\text{NH})_2$, $\text{AsO}_3\text{H}_2 \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, dont les constantes de dissociation ont été trouvées respectivement égales à : $6 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-5}$, $6 \cdot 10^{-5}$ et $5,6 \cdot 10^{-5}$; par analogie, nous pouvons donc attribuer aux acides arsenicaux étudiés une constante de dissociation de l'ordre de $6 \cdot 10^{-5}$.

Quant aux constantes de dissociations basiques nous ne les avons pas déterminées, elles sont vraisemblablement beaucoup plus faibles que les constantes acides.

Quoi qu'il en soit, nous avons expérimentalement observé les variations de E en fonction de pH, entre $\text{pH} = 8,25$ et $\text{pH} = 12,25$, pour le système stovarsol/oxyde de stovarsol (graphique I).

Pour obtenir un mélange oxydo-réducteur à $\text{pH} 8,26$ (1)

(1) Ce mélange ne peut être fait directement, car l'arsénoxyde ne se dissout plus dans une solution de pH trop faible.

nous sommes partis de 35 cm^3 de la solution à $\text{pH} = 9,25$ à laquelle nous avons ajouté 2 cm^3 3 d'HCl N/1 ce qui, d'après les tableaux de SORENSEN, doit donner un pH de 8,26.

Les mélanges sont faits comme d'habitude, en utilisant $25 \text{ cm}^3 + 10 \text{ cm}^3$ de solution tampon au borate, convenablement dosé et ajoutant 2 cm^3 de NaOH N/10, de telle sorte que la deuxième fonction acide du stovarsol et une fonction OH soient salifiées.

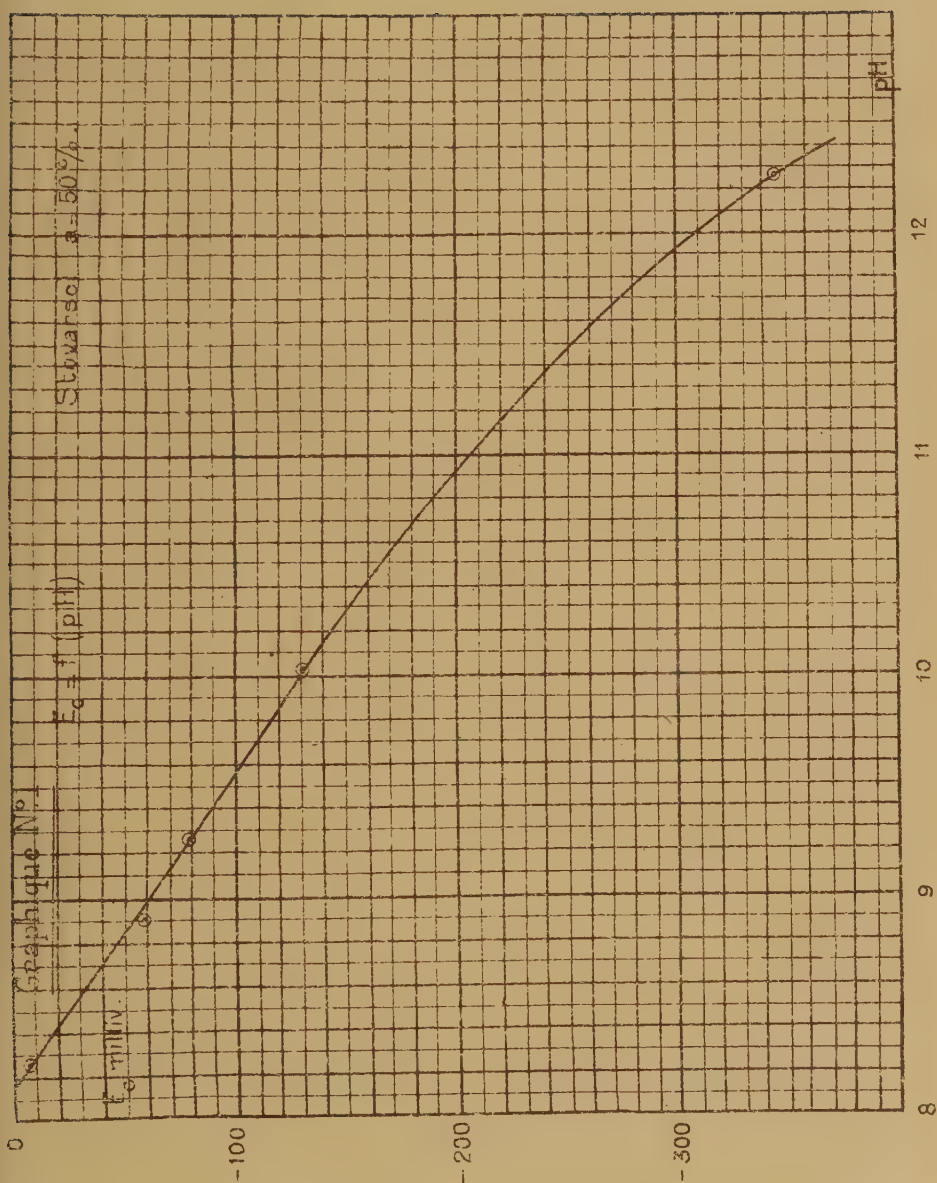
Tableau donnant Ec (E calomel) en fonction de pH ($t = 23^\circ$)

pH	Ec
8,25	8 millivolts
8,9	59 —
9,25	80 —
10	134 —
12,25	345 —

Pour $\text{pH} = 12,25$, le potentiel, conformément à notre hypothèse est très peu tamponné, de telle sorte que les dernières traces d'oxygène agissent encore en le rendant plus élevé et qu'en prolongeant le balayage d'azote, on voit le potentiel baisser progressivement; la valeur donnée pour E est donc peut-être encore trop forte.

Si on examine le graphique 1, on voit que la courbe $E = f(\text{pH})$ a un coefficient angulaire de plus en plus négatif.

Ceci est d'accord avec la forme de la dérivée $\frac{dE}{d\text{pH}}$,



car si on calcule $\frac{d^2 E}{d\text{pH}^2}$ on voit que cette dérivée seconde est toujours négative.

Erreur. — Aux environs de $\text{pH} = 9$, on voit que $\frac{\Delta E}{\Delta \text{pH}} = \frac{0,54}{0,75}$ et qu'une erreur de 0,1 sur le pH entraîne une erreur de 7 millivolts sur le potentiel. Si nous admettons que nos solutions sont ajustées au même pH, à 0,05 près, il en résulte sur E une erreur maximum de $\pm 3,5$ millivolts.

Influence de la température. — Nous ne l'avons pas étudiée systématiquement. L'expression de E calculée plus haut ne nous renseigne pas sur le signe de dE/dT .

En effet, pour $a = 50\%$:

$$\frac{dE}{dT} = \frac{-R}{2F} \log f(\text{pH}) - \frac{RT}{2F} \frac{d \log f(\text{pH})}{dT} = \frac{-R}{2F} \log f(\text{pH}) - \frac{RT}{2F} \frac{d \log f(\text{pH})}{d\text{pH}} \frac{d\text{pH}}{dT}$$

Or, $\frac{d\text{pH}}{dT}$ est négatif; par suite $\frac{dE}{dT}$ se trouve être la somme de deux termes de signes contraires, puisque $\frac{-RT}{2F} \cdot \frac{d \log f(\text{pH})}{d\text{pH}}$ est négatif, ainsi qu'il a été démontré plus haut.

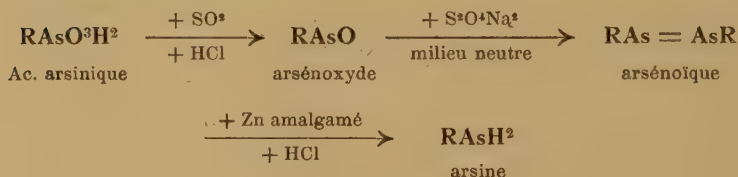
Les fragments de courbes que nous avons tracées (voir graphique du stovarsol) pour suivre la marche du potentiel des mélanges qui avaient été chauffés afin de provoquer la dissolution de l'arsénoxyde, confirment ce

fait. Cependant, nous avons constaté que l'influence de la température était très différente d'un système à l'autre.

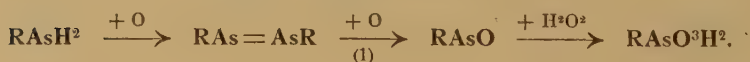
Erreur. — En général, l'expérience a montré qu'une erreur d'un degré sur la température n'entraîne pas une erreur supérieure à 1 millivolt sur le potentiel. Pratiquement, la température étant connue à 0°2 près, l'erreur possible de ce fait sur E est insignifiante et très inférieure à celle résultant de la détermination du pH.

PARTIE EXPÉRIMENTALE PHYSICO-CHIMIQUE

Par réduction d'un acide aryl-arsinique, on obtient :



Par oxydation des aryl-arsines on obtient :



Les expériences qui vont être décrites portent sur les stades suivants :



Les acides arsenicaux sont solubles dans les milieux

(1) F.-F. BLICKE, F.-D. SMITH (*Am. Chem. Soc.*, **52**, 2937 (1930)) supposent, dans cette oxydation, l'existence des stades intermédiaires suivants :



faiblement alcalins et les solutions des sels monosodiques ont en général un pH voisin de 5,4.

Les arsénoxydes sont solubles par leur fonction acide arsineux (très faible) dans les solutions très alcalines et à chaud.

Nous opérerons, par suite, toujours sur des corps contenant des fonctions phénoliques et en solution faiblement alcalines (pH voisin de 8,9).

Nous pensions d'abord suivre par titrage et mesures électrométriques, la réduction de l'acide arsinique en arsénoïque, en passant par le stade arsénoxyde, ou inversement, l'oxydation de l'arséno en acide arsinique.

L'expérience démontra vite l'impossibilité de cette méthode par suite de la lenteur des réactions en liqueur étendue et de l'influence des réactifs titrant, en excès, sur le potentiel.

Voici le compte rendu de ces premiers essais. ⁽¹⁾

Premier appareil utilisé. — Cet appareil a été légèrement modifié dans la suite, sauf la partie électrométrique. Celle-ci se composait :

1° D'un potentiomètre à contact (Poulenc) destiné aux mesures de pH et donnant le millivolt;

2° D'un électromètre de LIPPMANN (Poulenc) permettant d'apprécier le millivolt;

3° D'une pile-étalon Weston ayant à t° une force électromotrice de :

$$E_t = 1,019 - 0,00004 (t - 15).$$

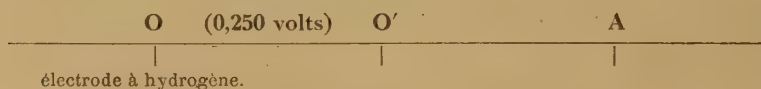
(1) Nous remercions MM. R. WUMSER et GELOSO de l'extrême obligeance avec laquelle ils nous ont permis de faire dans leur laboratoire du Collège de France et sous leur direction nos premières mesures de potentiel oxydo-réducteur. Leurs conseils nous ont été toujours très utiles par la suite.

4° D'un accumulateur de 2 volts ordinaire au plomb, destiné à être opposé successivement à l'élément étalon et à la cellule de force électromotrice inconnue ;

5° D'une demi-cellule au calomel, fabriquée d'après les indications de MICHAELIS (*Wasserstoffionen concentration*). Le potentiel de l'électrode à calomel, avec HCl saturé, est, vis-à-vis de l'électrode à hydrogène normal, de :

$$E = 0,250 \text{ volts à } 18^{\circ}.$$

Les différences de potentiel E_c obtenues vis-à-vis de l'électrode à calomel sont par suite comptées à partir d'une origine O' :



Le potentiel E_h , vis-à-vis de l'électrode à hydrogène normal (de potentiel zéro par convention) sera, à 10 :

$$E_h = OA = OO' + O'A = E_c + 0,250 \text{ volts.}$$

Le montage utilisé est très simple ; il résulte des indications portées par le potentiomètre.

Le système des résistances à contacts mobiles de ce dernier permet, d'une part, d'équilibrer l'accumulateur et la pile-étalon, d'autre part d'opposer la force électromotrice à mesurer à une fraction connue de la force électromotrice étalon.

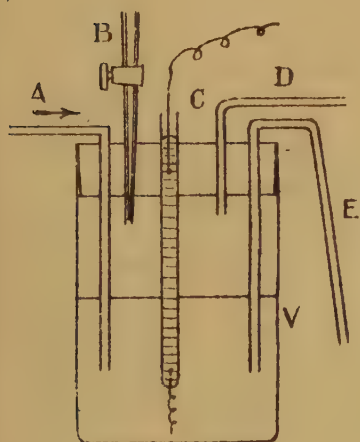
Une lecture directe donne immédiatement la force électromotrice inconnue, à un millivolt près ; un contact

multiple, porté par le potentiomètre, réalise les différentes connexions nécessaires aux mises en circuit des différentes forces électromotrices et de l'électromètre.

La demi-cellule à calomel est réunie à la demi-cellule oxydo-réductrice, par l'intermédiaire d'un pont en agar-agar saturé de KCl et d'une solution saturée de KCl.

L'expérience montre que ce mode de liaison n'introduit pas de forces électro-motrices étrangères; des ponts ayant servi plusieurs fois et dans lesquels différentes solutions ont pénétré par diffusion, donnent lieu aux mêmes mesures que des ponts neufs.

Le vase électrométrique de nos premiers essais était conforme au schéma suivant :



- V = Vase de 100 cm³.
- A = Arrivée d'azote.
- B = Burette graduée.
- D = Départ d'azote.
- E = Pont d'agar-agar saturé de KCl.
- C = Electrode en platine brillant, constituée par un tube de cristal rempli de mercure, dont l'extrémité est traversée par un filament de platine : diamètre 0,5 mm., longueur 20 mm.

Fig. 2

L'azote envoyé par A provient d'une bombe et passe dans un flacon-laveur à pyrogallate de Na alcalin, puis

sur du cuivre en copeaux chauffé à 350° par une rampe à gaz. Le débit d'azote était d'environ 100 cm³ par minute.

Essai de titrage par réduction. — Les expériences sont faites avec le matériel précédemment décrit; elles portent sur l'acide phénol arsinique, l'acide 3 acétylamino 4 oxyphénylarsinique (stovarsol) et les arsénoxydes correspondants.

Ne pouvant utiliser la réduction usuelle par SO² en milieu acide, nous avons pris comme réducteur l'hydrosulfite de soude. Nous espérons obtenir, à partir des acides arsiniques, des courbes de titrage $E = f(\text{Red/Ox})$ avec deux inflexions, correspondant respectivement aux stades arsénoxydes et arsénoïque.

Nous avons opéré sur 25 cm³ de solution N/10, N/550, N/1000 de produit dans des solutions-tampons au borate, de pH = 9, avec passage d'azote.

Les liqueurs réductrices étaient constituées par des solutions d'hydrosulfite M/10, M/550 dans des solutions tampons au borate, pH = 9.

Le réducteur était ajouté centimètre cube par centimètre cube ou plus vite et lecture faite après chaque addition; nous avons constaté que le potentiel restait sensiblement constant et très négatif (— 700 mil. environ contre l'électrode au calomel) quelle que soit la quantité, même excessive, d'hydrosulfite ajoutée.

Les arsénoxydes étaient préparés par réduction en milieu chlorhydrique au moyen de SO² et en présence de IK.

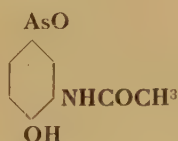
Le chlorure d'arsine obtenu était décomposé par le sesquicarbonate d'Am sans précautions spéciales.

La pureté des arsénoxydes n'a pas été vérifiée.

La méthode est abandonnée, car la réduction en milieu étendu par l'hydrosulfite en quantité théorique, est impossible; l'excès de réducteur introduit un potentiel très négatif, d'où les valeurs obtenues, qui ne sont nullement caractéristiques des corps étudiés.

Essai de titrage par oxydation. — Nous utilisons l'eau oxygénée, bien que ce réactif soit peu stable surtout en solution alcaline, mais c'est le plus énergique; d'autres oxydants, tels que le ferricyanure ou les perborates, n'oxydent pas sensiblement les arsénoxydes.

Les expériences portent sur l'oxyde de phénolarsine et de l'arsénoxyde du stovarsol :



précédemment préparé.

Les solutions sont approximativement ajustées à $\text{pH} = 9$, au moyen d'indicateur de pH, dans des solutions tampons au borate, l'acidité de l'eau oxygénée étant compensée par la quantité théorique de soude.

Nous utilisons des solutions N/50 et nous opérons à 35° pour favoriser l'oxydation.

Nous constatons que, quelle que soit la quantité, même excessive, d'oxydant ajouté, le potentiel reste fixe autour de + 50 millivolts probablement pour les mêmes raisons que dans le titrage par réduction.

Ainsi, la lenteur des oxydations ou réductions dans des milieux nécessairement étendus nous a paru interdire la

méthode par titrage. Nous découvrirons plus loin une autre cause agissant dans le même sens; c'est le faible « effet tampon » des systèmes oxydo-réducteurs arsenicaux, le potentiel de ce système ne pouvant s'imposer lorsque ce dernier coexiste avec un système étranger.

Nous abandonnons donc complètement la méthode par titrage.

Méthode des mélanges. — Il s'agissait de réaliser une solution d'acide arsenical et d'arsénoxyde en proportions connues et d'en déterminer le potentiel oxydo-réducteur.

Nous opérons toujours sur des composés possédant une fonction phénolique afin de rendre possible la dissolution en liqueur faiblement alcaline ($\text{pH} = 8,9$ environ).

Il importe que cette solution soit privée d'oxygène.

Nous adoptons donc, après quelques tâtonnements, le mode opératoire suivant :

Toutes nos solutions sont faites dans des mélanges-tampons au borate de $\text{pH} = 8,9$ (Borate : BO^3H^3 12 g. 404 + 100 cm^3 NaOH N/1, HCl N/10) (SORENSEN).

Nous adoptons la dilution 2/10.000^e de molécule de forme oxydée ou réduite pour 35 cm^3 , soit :

$$\frac{2/1000}{10,000.35} = \frac{2\text{M}}{350} \text{ par litre.}$$

La solution d'acide arsenical et celle d'arsénoxyde sont préparées séparément.

Dans le vase A, on introduit, par exemple, 25 cm^3 de solution tampon + 2 cm^3 de soude N/10, puis, après passage d'azote, pendant une heure, 1/10.000^e de molécule d'arsénoxyde.

Dans le vase B, 10 cm³ de solution tampon et 1/10.000^e de molécule de sel monosodique de l'acide arsenical, après

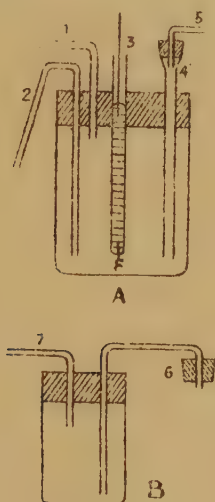


Fig. 3

passage d'azote pendant une heure, la solution B est envoyée dans A en ajustant 6 sur 4 et faisant arriver l'azote par 7.

Cette séparation des liqueurs permet de dissoudre plus facilement l'arsénoxyde, grâce à l'excès initial de soude dans le vase A, calculé pour neutraliser exactement la fonction phénolique de l'arsénoxyde et la deuxième fonction acide de l'acide arsenical, de telle sorte que le pH du mélange reste très sensiblement voisin de 8,9.

L'arsénoxyde ne se dissout d'ailleurs pas toujours rapidement et on est obligé de chauffer légèrement pour aider la dissolution.

Le courant d'azote avait, dans nos premières expériences, un débit de 100 cm^3 environ par minute; ce débit a ensuite été porté à 600 cm^3 par minute.

L'oxyde de stovarsol et celui de phénolarsine étaient préparés sans précaution spéciale et leur pureté n'était pas vérifiée.

Nous avons opéré à température ordinaire puis à 37° et même au-dessus.

Nous employions d'abord des électrodes en platine brillant, à fil gros et court, puis une électrode platinée à fil long et fin, une électrode brillante à fil long et fin, puis simultanément, une électrode brillante et une électrode platinée à fil fin.

Sans décrire tous les détails de ces expériences préliminaires, ni tous nos tâtonnements, nous allons indiquer rapidement les résultats obtenus qui nous semblent les plus importants et surtout ceux dont l'apparence jugée irrégulière a provoqué différentes modifications pour aboutir à la méthode définitive exposée plus loin.

Caractère des premières mesures. — Les formes oxydées ou réduites étant mises en présence, le potentiel pris par l'électrode ou les électrodes, n'était pas immédiatement stable.

La durée d'une mesure était, par suite de 3 à 9 heures, le potentiel étant noté tous les quarts d'heure.

Dans toutes les expériences à température constante, ce potentiel était régulièrement décroissant avec le temps.

Nous pensions tout d'abord que les électrodes demandaient un temps plus ou moins long pour se mettre en équilibre avec le milieu.

Nos premiers efforts portèrent donc sur les moyens de favoriser la mise en équilibre.

Dans ce but, nous avons d'abord remplacé l'électrode, à fil gros et court par une électrode à fil long et fin : ces électrodes donnent des résultats plus réguliers ; elles sont plus sensibles, mais leur emploi n'abrège point la durée de la mise en équilibre.

Nous avons ensuite utilisé les mêmes électrodes platinées électrolytiquement, dans une solution de PtCl_4 , selon la technique habituelle.

Ces électrodes prenaient plus rapidement (3 heures au lieu de 9) un potentiel fixe.

Lorsque nous employions simultanément deux électrodes, les potentiels de l'une ou de l'autre étaient identiques, à quelques millivolts près, pour deux électrodes platinées, préparées soigneusement de la même façon, mais restaient distants de 20 à 30 millivolts pour des électrodes de nature différente, le potentiel de l'électrode platinée étant inférieur à l'autre et les deux tendant vers une même limite.

Toujours dans le but d'améliorer la mise en équilibre, nous avons, d'ailleurs sans succès, ajouté au mélange arsenical des traces de corps, qui ont la réputation de régulariser, probablement par catalyse, le potentiel, tels que l'iodure de K ⁽¹⁾, une trace de rouge neutre ou de bleu de méthylène.

Enfin, nous avons opéré à température plus élevée et jusqu'à 60°. Le coefficient de température s'est montré important pour les électrodes platinées (--- 80 millivolts

(1) Utilisé par F. FOERSTER et H. PREISPICK, *Z. Electrochem. angew. phys. Chem.*, 1927, **33**, 178-181, comme régulateur du potentiel d'équilibre entre AsO_4H^3 et AsO^3H^3 .

pour $+ 20^{\circ}$ environ), l'influence de la température est beaucoup moins sensible sur les électrodes brillantes.

Quant aux valeurs finales obtenues, elles étaient pour un même échantillon d'arsénoxyde sensiblement constantes à 50 millivolts près, le rapport Ox/Red, étant égal à 1.

Par exemple, pour un échantillon d'oxyde de stovarsol, la valeur limite du potentiel, était par rapport à l'électrode au calomel de -260 ± 25 milliv. soit, par rapport à l'électrode à hydrogène : -10 ± 25 milliv. ($\text{pH} = 9$, $t = 37^{\circ}$).

La rapidité du courant d'azote et sa purification est très importante. Nous avons vu la durée des expériences diminuer de moitié, en portant le débit de 100 cm^3 et 600 cm^3 par minute.

De plus la purification par passage sur du cuivre chauffé doit être effective : il faut donc s'assurer que le cuivre est bien à l'état réduit.

Avec l'azote utilisé par nous, une colonne de cuivre de 60 centimètres de long et de 13 centimètres de diamètre était oxydée superficiellement, au bout de 6 heures (le cuivre devient brun par oxydation).

Les moindres traces d'air introduites dans les vases font remonter le potentiel de 20 millivolts et plus ; de même des traces d'hydrogène restées dans l'appareil de purification, après la réduction du cuivre, font baisser le potentiel.

Ceci montre la faible stabilité du potentiel et démontre la nécessité de chasser complètement l'oxygène et l'hydrogène. Il est à remarquer que dans les milieux oxydo-réducteurs ordinaires, à potentiel beaucoup plus stable, cet effet de l'oxygène ou de l'hydrogène est beaucoup moins sensible.

Ainsi, nos premières mesures, d'une part, donnaient

lieu à un potentiel stable mais au bout d'un temps très long; d'autre part, ce potentiel n'était pas exactement reproductible et ne pouvait caractériser le système étudié. Cela, quelle que soit la nature de l'électrode employée.

Nous attribuons ces résultats à ce que nous opérons sur des arsén oxydes impurs contenant des produits de dégradations de la molécule arsenicale, tels que : amino-phénol As^2O^3 . De fait, chaque fois que, dans la suite, nous avons eu affaire à un arsén oxyde impur, les mesures présentèrent les mêmes caractères de variabilité dans le temps et dans l'espace.

Toute impureté, en effet, surtout avec les électrodes platinées, qui agissent comme catalyseur, est susceptible d'introduire des réactions chimiques accessoires, voire même des réactions réductrices ou oxydantes parasites non réversibles, ce qui entraîne des variations de l'énergie libre et du potentiel mesuré.

Les traces d'oxygène contenues dans l'azote se combinant avec l'hydrogène dissout dans le noir de platine, créent à la surface des électrodes des réactions superficielles importantes.

L'usage des électrodes platinées n'est finalement pas recommandable; l'hydrogène, forcément occlus, est longtemps retenu, il fait alors fonctionner l'électrode comme électrode à hydrogène, ou bien il devient l'agent de réductions catalytiques, vis-à-vis des corps présents.

C'est en opérant sur un échantillon d'oxyde de stovarsol plus pur que nous avons constaté que l'électrode se mettait de suite en équilibre et que le potentiel restait fixe.

Finalement, et pour remédier à tous les inconvénients observés, nous avons adopté l'appareil et la technique ci-après.

VASE ÉLECTROMÉTRIQUE

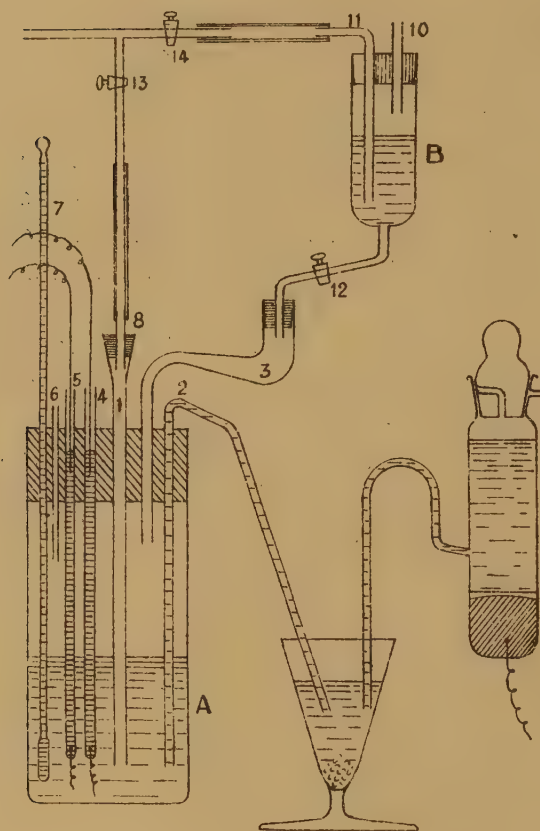


Fig. 4

A. — Vase de 100 cm³.

1. Arrivée d'azote.

2. Pont d'agar-agar.

3. Tube d'introduction des substances.

4 et 5. Electrodes en platine brillant.

6. Echappement d'azote.

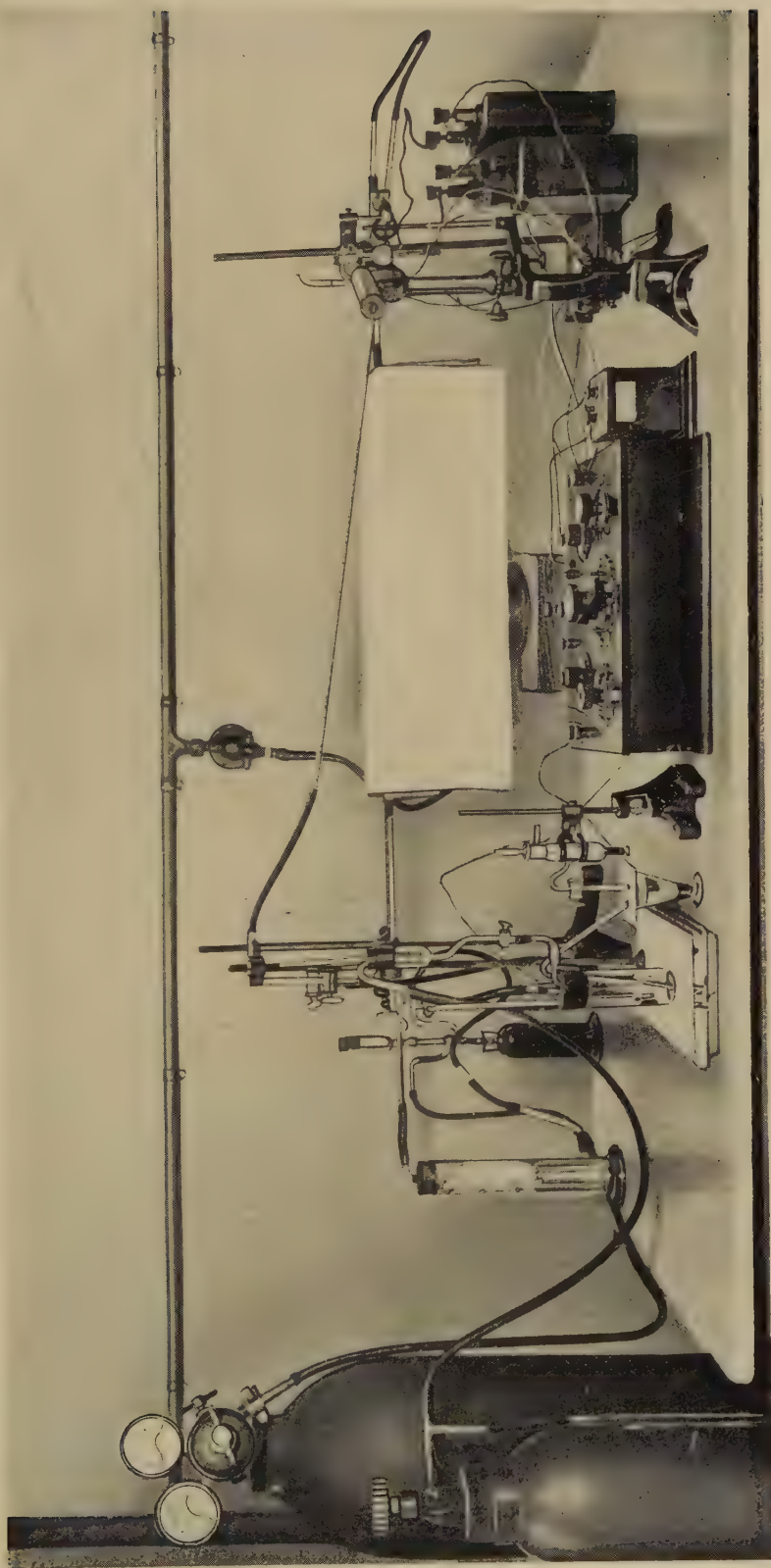
7. Thermomètre.

B. — Vase tubulé de 20 cm³ s'ajustant sur 3 par un bouchon de caoutchouc.

10. Départ d'azote.

11. Arrivée d'azote.

8, 13, 14. Ensemble des arrivées d'azote.



Phot. Jeantet.

Le vase et tout ce qui plonge dedans est nettoyé (sauf le pont d'agar-agar) au mélange sulfochromique tiède, avant chaque opération.

Les électrodes sont constituées par un tube de cristal rempli de mercure et traversé par l'extrémité d'un fil de platine brillant de $1/10^e$ de millimètre de diamètre, long de 60 millimètres.

On introduit, dans le vase A, 250 cm^3 de solution-tampon au borate, $\text{pH} = 8,9$, plus la quantité de soude N/10 nécessaire et dans 3 la quantité convenable d'arsénoxyde et d'acide arsenical pesée sur une carte à jouer ⁽¹⁾, on ajuste B sur 3 et fait passer l'azote dans A en ouvrant 13 et fermant 14.

Le tube 6 d'échappement est fermé par un capuchon et le robinet 12 ouvert, le courant d'azote s'échappe donc à travers B dans lequel on introduit alors 10 centimètres cubes de solution-tampon.

Au bout d'une demi-heure de passage (600 à 700 cm^3 par minute) d'azote, les deux solutions sont pratiquement purgées d'oxygène. Il ne reste plus qu'à faire passer la solution B dans A en entraînant au passage la substance solide déposée en 3.

Pour cela il suffit d'ouvrir 14, de fermer 13 et d'ouvrir 6, le liquide passe de B en A.

On peut accélérer le passage en fermant 10.

Si le tube 3 est bien fait, toute la substance déposée à l'intérieur est entraînée dans A.

Par ces différentes opérations la solution mixte est réalisée à l'abri de l'air, ce qui est important, car l'arsé-

(1) Les arsénoxydes sont conservés dans une atmosphère d'hydrogène.

noxyde s'oxyde très lentement à l'air mais assez rapidement en solution alcaline.

Des oxydations partielles modifient le potentiel de quelques millivolts, l'effet de l'oxygène est d'autant plus sensible que le potentiel des systèmes est plus faible. ⁽¹⁾

L'appareil à purifier l'azote est établi comme l'indique le schéma suivant :

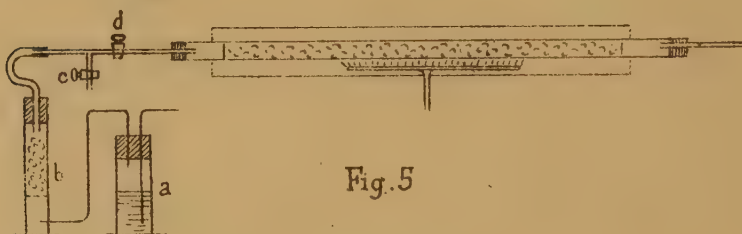


Fig. 5

Dans un tube à combustion de 1 mètre de long et 12 mm de diamètre intérieur, on introduit des rouleaux de toile de cuivre sur une longueur de 60 cm; le tout est chauffé à 350°-400° par une rampe à gaz dans une enceinte cylindrique en amiante.

L'hydrogène traverse un flacon laveur contenant une solution alcaline concentrée de pyrogallol *a* et ensuite une colonne de CaCl_2 , *b*, pour retenir la vapeur d'eau entraînée, qui pourrait, sous l'action du cuivre, donner de l'hydrogène.

Pour réduire le cuivre lorsqu'il est oxydé, on ferme *d* et fait arriver par *c* un courant d'hydrogène; dès que le

(1) Cependant il ne faut pas s'exagérer les conséquences de contacts rapides des solutions avec les traces d'oxygène.

A 25°, un courant d'oxygène de 200 cm^3 par minute abandonne dans l'eau environ 10^{-5} mol. par minute (Susumu MIYAMOTO and Tetsuo KAYA, *Bull. Ch. Soc. of Japan*, 1930, 5, n° 4.123).

cuivre est devenu rouge clair, on ferme *c*, ouvre *d* puis chasse l'hydrogène restant par un courant d'azote.

Il y a intérêt à interdire à l'hydrogène les flacons *a* et *d*, d'où l'utilité du robinet *d*. (1)

L'azote purifié est conduit par des tubes de verre, raccordés avec des caoutchouc, jusqu'au vase électrométrique; celui-ci, ainsi que la cellule à calomel, est isolé de la grille chauffante par plusieurs plaques d'amiante.

La réduction du cuivre doit être effectuée avant chaque mesure ou au bout de trois heures, si la mesure dure plus de trois heures, de telle sorte que, pendant une expérience, le tiers du cuivre reste rouge clair.

La moindre trace d'oxygène ternit immédiatement le cuivre et indique le danger.

La demi-cellule à calomel est fabriquée d'après les indications de MICHAELIS, *Wasserstoffionen Konzentration*. Les potentiels d'une demi-cellule au calomel à KCl saturé sont, d'après MICHAELIS :

t —	Pot.
17°	0,2509
18°	0,2503
19°	0,2495
20°	0,2468
21°	0,2482
22°	0,2475
23°	0,2468
24°	0,2463
25°	0,2458

(1) En effet, l'appareil est ensuite plus rapidement débarrassé des traces d'hydrogène.

Physionomie d'une mesure régulière. — Voici les caractères d'une mesure bien faite et correspondant réellement à un potentiel d'équilibre oxydo-réducteur.

Dès que la solution mixte des deux formes est réalisée, ce qui peut exiger un léger chauffage pour dissoudre l'arsénoxyde, les deux électrodes brillantes prennent le même potentiel à quelques millivolts près.

Pendant la dissolution, le potentiel s'abaisse progressivement parce que la forme réduite entre en jeu progressivement. Lorsque la dissolution est totale et la température fixée, le potentiel d'équilibre doit être établi.

Si donc la température est fixée, le potentiel mesuré reste constant dans le temps ; il est identique pour les deux électrodes.

Le fait de l'équilibre se manifeste par un léger effet « tampon » dans la mesure et surtout par l'identité des potentiels des deux électrodes.

Lorsque ces deux potentiels diffèrent de plus de deux ou trois millivolts, on a, en général, affaire à une mesure irrégulière ; c'est le cas des potentiels décroissants, obtenus avec des produits impurs.

Lorsqu'on effectue la mesure, il importe d'envoyer des courants très faibles pendant des temps très courts, sinon on polarise les différentes électrodes.

Lorsqu'on a affaire à un équilibre, le système doit tendre à revenir au potentiel initial après passage d'un courant dI ; c'est ce qui se produit avec les systèmes effectivement en équilibre d'oxydo-réduction.

Ces différentes particularités contribuent à donner aux mesures une physionomie particulière qui permet à qui possède quelque pratique de ces mesures de dire immédiatement s'il a affaire à une mesure régulière, significative, d'un potentiel d'oxydo-réduction.

On se trouve quelquefois en présence de milieux donnant des potentiels variables, différents d'une électrode à l'autre, très sensibles à une polarisation même légère et généralement décroissante avec le temps.

On peut dans ce cas dire qu'il s'agit de corps impurs ne donnant pas d'équilibre oxydo-réducteur ou donnant un équilibre très peu net dont l'effet est étouffé par des causes secondaires.

L'absence complète d'équilibre se manifeste par une physionomie spéciale des mesures; celles-ci sont alors absolument quelconques et fantaisistes; la moindre polarisation fait bondir le potentiel d'une électrode, l'agitation du liquide par les bulles d'azote balayant l'électrode rend cette électrode plus négative que sa voisine, etc.

En conséquence, nous avons admis avoir affaire à des systèmes oxydo-réducteurs réels, chaque fois que nous avons observé dans la mesure électrométrique les caractères essentiels décrits plus haut.

Une autre preuve doit cependant s'ajouter à celle-ci : non seulement le système doit donner un potentiel stable, mais ce potentiel doit dépendre du rapport oxydo-réducteur.

Nous avons donc vérifié pour les différents systèmes que ce potentiel dépendait effectivement de la proportion de corps réduit et que les variations de ce potentiel pour des variations de ce rapport, comprises entre 0 et 1, étaient bien représentées par une courbe en S analogue à celle des systèmes oxydo-réducteurs déjà connus.

Nous avons pris, comme potentiel caractéristique des systèmes étudiés, le potentiel d'un mélange équimoléculaire d'arsénoxyde et d'acide arsenical.

Les mesures ayant été faites dans des solutions tam-

pons de $\text{pH} = 8,9$ et à des températures voisines comprises entre 18° et 23° , les valeurs obtenues, pour les potentiels en question, sont donc comparables. Pour que cette comparaison soit possible, il importait que les pH des différentes solutions soient identiques.

Détermination du pH des solutions. — La mesure de ces pH présentait plusieurs difficultés.

L'électrode à hydrogène n'était pas utilisable car la présence d'arsenic fausse les mesures.

On parle, en général, d'« empoisonnement » des électrodes; nous avons vérifié que cette réputation de l'arsenic était méritée et que l'électrode à hydrogène donnait lieu à des mesures non constantes d'une expérience à l'autre.

D'autre part, le domaine usuel de l'électrode à quinhydrone s'étend seulement jusqu'à $\text{pH} = 8$.

Au delà de $\text{pH} = 8$ l'alcalinité modifie l'équilibre quinone/hydroquinone et introduit dans le calcul du pH des valeurs trop faibles.

Une autre raison interdisant l'utilisation de l'électrode à quinhydrone est la présence dans la solution d'un système oxydo-réducteur.

Ce qu'on mesurerait, serait donc le potentiel résultant de l'équilibre de deux systèmes oxydo-réducteurs. En fait, nous avons pu constater par comparaison avec les solutions tampons types suivantes :

35 cm^3 tampon 8,9
35 cm^3 tampon 8,9 + 1 cm^3 soude N/10
35 cm^3 tampon 8,9 + 2 cm^3 soude N/10

que le potentiel pris par une électrode brillante plongée dans une solution type n'est pas comparable au potentiel

pris par la même électrode plongée dans la solution arsenicale correspondante.

Par exemple, si dans la solution arsenicale du 270 ($a = 50\%$) ayant théoriquement un $\text{pH} = 8,9$, on ajoute de la quinhydronne en excès, on mesure un potentiel $E_c = -113$.

Or, si on effectue la même opération sur 35 cm^3 de solution tampon type $\text{pH} = 8,9$ on trouve $E_c = -62$.

Si on ajoute 2 cm^3 de soude N/10, ce qui devrait donner le pH maximum p susceptible d'être pris par la solution arsenicale, on mesure : $E_c = -66$.

Notons que, dans ce domaine des pH alcalins, ces valeurs de E_c conduisent à des valeurs du pH plus faibles que le pH théorique de la solution tampon utilisée, puisqu'à $E_c = -62$ millivolts, le calcul fait correspondre.

$$\text{pH} = \frac{0,62 + 0,449}{0,0001984 (273 + 18)} = 8,85$$

au lieu de $\text{pH} = 8,9$.⁽¹⁾

Il résulte de ces considérations que nous n'avions pas de moyens précis pour vérifier le pH de nos solutions et que celui-ci résultait simplement de la composition des tampons utilisés.

On peut chercher à se rendre compte de la variation maximum de pH qui pourrait affecter la solution initiale, par suite de l'introduction de $1/10.000^{\text{e}}$ de mol. d'acide arsenical monosodique, de $1/10.000^{\text{e}}$ de mol. d'arsénoxyde et de $2/10.000^{\text{e}}$ de mol. de soude.

Nous pouvons pour cela admettre qu'au maximum $1/10.000^{\text{e}}$ de mol. de soude pourrait se trouver en excès

(1) La formule utilisée est celle donnée par E. BILMANN (*Bl.*, 41 (1927), *Mémoires*, p. 276.

et fausser le pH puisque le sel monosodique a un pH voisin de 5,4 et le sel sodique un pH voisin de 8,5.

Or, si on se reporte aux tables de SORENSSEN, on voit que 35 cm^3 de solution tampon contenant 28 cm^3 de borate et 7 cm^3 de HCl N/10 possèdent un pH de 8,89 à 20° (c'est notre solution initiale) et que 35 cm^3 de solution tampon contenant 28 de borate pour 6 cm^3 d'HCl N/10 possèdent un pH de 8,93 à 20° .

Il en résulte que l'erreur maximum commise sur pH serait de 0,039. Or, nous avons admis précédemment 0,05 comme erreur maximum absolue sur le pH, ce qui entraînait sur E une erreur absolue de 3,5 millivolts.

Nous avons cependant conservé toutes les solutions arsenicales, soumises à la potentiométrie, et avons comparé colorimétriquement leur pH.

La précision de cette méthode est d'ailleurs très suffisante puisqu'elle permet, avec un peu d'habitude, de donner le pH avec deux chiffres significatifs.

Nous nous sommes servis du petit dispositif suivant :

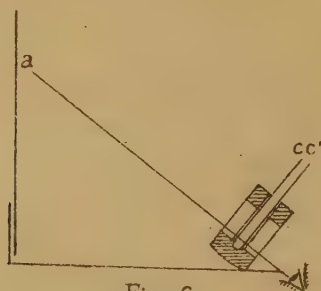


Fig. 6

Des tubes calibrés c et c' sont placés parallèlement dans un bloc évidé, de telle sorte, qu'en observant simul-

tanément à travers, la lumière diffusée sur une plaque opaline *a*, on peut facilement comparer les intensités des solutions colorées contenues dans les tubes.

Des solutions étalons sont donc préparées avec 5 cm³ de solutions tampons ayant respectivement : pH = 8,8, pH = 8,9, pH = 9, et 0 cm³ 2 d'indicateur de pH.

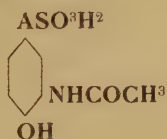
Comme indicateur de pH nous avons employé la divanillyldénecyclohexanone, préparée par M. SAMDAHL, *Journ. Pharm. et Chim.*, 8^e série, 7, 162, en solution saturée dans l'alcool aqueux.

Cet indicateur vire du jaune au rouge entre 7,8 et 9,4.

Nous avons préparé pareillement autant de tubes que de solutions à étudier et avons comparé successivement leur teinte avec les teintes étalons.

Le pH de ces solutions restant pratiquement égal à 8,9, c'est celui que nous avons inscrit sur nos graphiques.

Potentiel oxydo-réducteur du stovarsol (1). — Le stovarsol est un acide arylarsinique de formule



Nous sommes partis d'un produit commercial fabriqué par la maison Poulenc (soit du sel monosodique, soit de l'acide).

Ce produit très bien cristallisé, incolore, est considéré comme pratiquement pur.

(1) L'expression correcte serait : potentiel oxydo-réducteur du système : acide du stovarsol/arsénoxyde du stovarsol. Nous employons cependant cette expression abrégée pour simplifier l'écriture.

Il s'agissait d'en préparer l'arsénoxyde.

On trouve dans la littérature chimique de nombreux exemples de préparation d'arsénoxyde.

La méthode la plus généralement employée consiste à réduire l'acide arylarsinique correspondant en chlorure d'arsine par le gaz sulfureux et en présence d'IK comme catalyseur.

Le chlorure d'arsine RAsCl_2 obtenu est transformé en arsénoxyde :



par action de l'eau ou des alcalis.

On a émis plusieurs hypothèses pour expliquer cette réduction.

D'après RAIZISS et GAVRON (*Organic Arsenical Compounds* (1923), p. 127), le processus de la réduction est le suivant :



L'iode libérée est transformée en IH par le gaz sulfureux, d'où l'action de l'iodure de K.

Il est certain que la présence d'un peu d'IK est nécessaire à la rapidité de la réaction.

Cependant KAPPELMEIER dans un travail récent, déjà cité (*Rec. trav. chem.* (1930), **40**, p. 57), montre à propos du chlorure de diphénylarsine que l'on doit considérer dans la réduction par SO_2 en milieu chlorhydrique, un stade intermédiaire :



Ce serait ce composé d'addition d'une molécule arsenicale et d'une molécule d'HCl qui serait réduit par SO^2 :



A l'appui de cette thèse, l'auteur isole le produit intermédiaire en question, il ajoute que dans le cas des acides monoarylsarsiniques un complexe analogue existe ou tend à se former, bien qu'il n'ait pas été isolé.

Nous verrons plus loin ce qui, dans le cas du stovarsol, confirme cette manière de voir puisque nous avons isolé des complexes analogues à celui de KAPPELMEIER.

Dans la fabrication de l'oxyde du stovarsol, nous opérons de la façon suivante :

Stovarsol	10 grammes (monosodique)
Eau	50 cm^3 (on ajoute un peu de soude pour dissoudre le sel monosodique peu soluble);
HCl concentré	50 cm^3

L'acide arsenical précipite, d'abord sous forme d'aiguilles fines, puis la concentration HCl augmentant il y a échauffement et formation d'un complexe chlorhydrique, les cristaux en forme d'aiguilles de l'acide arsenical font place à des plaques hexagonales (1).

(1) On peut suivre au microscope la transformation des aiguilles en plaques. En ajoutant par petites quantités l'HCl, on assiste à la transformation : d'abord enchevêtrement d'aiguilles fines ; la quantité d'HCl augmentant, il y a échauffement et apparition de plaques au milieu des aiguilles ; dès que la quantité d'HCl est suffisante (environ 50 % d'HCl concentré), on aperçoit dans le champ du microscope uniquement des plaques ; ces cristaux se décomposent par addition d'eau, le complexe se dissocie peu à peu. L'examen microscopique montre que les cristaux hexagonaux se couvrent d'abord partiellement d'aiguilles, puis pour une grande dilution disparaissent complètement et laissent la place aux aiguilles prismatiques, cristaux de l'acide arsenical initial.

Nous avons isolé les cristaux hexagonaux par filtration de la solution chlorhydrique concentrée et séjour dans le vide sur CaCl_2 et NaOH fondue en paillettes afin d'éliminer l'HCl retenu.

Ces cristaux soumis au dosage d'arsenic accusent 25.3 % d'As.

Le composé stovarsol 1HCl correspondrait à 26 % d'As.

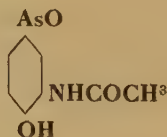
On ajoute 1 gramme de IK.

Il y a aussitôt apparition d'iode. (L'iode n'apparaît qu'en milieu HCl concentré.)

Si on observe au microscope, on voit les cristaux hexagonaux se couvrir de petites masses sombres, premières manifestations de la réduction; si on fait passer SO_2 , l'iode disparaît et les points réduits se multiplient sur les cristaux.

Ces divers stades, visibles au microscope, confirment l'hypothèse de KAPPELMEIER, eu égard à la formation de complexe intermédiaire : acide arsenical/HCl, subissant la réduction.

La réduction complète est assez longue; on fait donc passer le gaz sulfureux pendant six heures à la température ordinaire. On obtient après filtration un produit jaune (les iodures d'arsine sont jaunes) qui est décomposé par le sesquicarbonate d'Am. le produit devient blanc, on le sépare, le lave à l'eau carbonatée puis à l'eau pure. Il reste sur le filtre une substance cristallisée en bâtonnets. C'est l'arsénoxyde du stovarsol :



D'autre part, ces cristaux étendus d'eau libèrent l'acide HCl de combinaison ainsi qu'il est facile de le constater. Après avoir additionné de NO^3H en ajoutant NO^3Ag , il se forme, en effet, un précipité abondant de AgCl.

Nous avons essayé de doser directement cet acide alcalimétriquement, mais ce dosage n'est pas net, par suite de la présence d'acide arsenical.

Quoi qu'il en soit, il n'est pas douteux que nous avons obtenu dans le cas du stovarsol un complexe chlorhydrique tout à fait analogue à ceux de KAPPELMEIER.

La dissociation subie par ce complexe en présence d'eau rappelle très exactement celle qui affecte les halogénures d'arsine et principalement les iodures. Le caractère amphotérique des composés arsenicaux pentavalents et trivalents apparaît donc encore ici bien établi et tout à fait conforme à notre hypothèse électronique (p. 107).

On sèche cet oxyde dans le dessiccateur à vide sulfurique.

Dosage. — Trouvé : $\text{As \%} = 30,95$; calculé : $\text{As \%} = 31,1$.

Les oxydes d'arsine étant souvent pulvérulents, très fins, il importe de doser l'humidité retenue.

Nous avons pour cela utilisé le dispositif suivant :

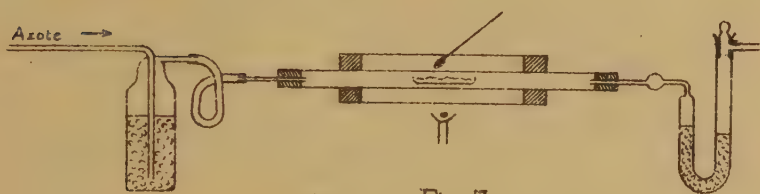


Fig. 7

La substance est placée dans une nacelle, à l'intérieur d'un tube chauffé par un bain d'air. L'appareil est au préalable privé d'humidité. On fait passer un courant d'azote (1 ou 2 bulles par seconde) et on dose l'humidité entraînée, au moyen d'un absorbeur à acide sulfurique et billes de verre (employé pour les combustions). On chauffe d'abord à 100° puis jusqu'à 120° , de telle sorte que l'humidité soit entièrement chassée. Cette méthode est rapide et facile à mettre en œuvre.

On ne peut, dans ce cas, appliquer la méthode de dessiccation à l'étuve et peser, jusqu'à poids constant, car les arsén oxydes s'oxydent à l'air.

Dans le cas de l'arsénoxyde de stovarsol, l'expérience montre que l'humidité retenue est négligeable, on doit noter que le produit se présente en effet en grains très volumineux ; mais dans le cas du 270, nous verrons que

l'influence de la finesse des grains est très importante. Bref nous avons affaire à un arsénoxyde pratiquement pur. Nous vérifions qu'il ne contient pas d'halogène.

MESURES

On utilise l'appareil précédemment décrit.

Dans le vase A on introduit 25 cm^3 de solution tampon, $\text{pH} = 8,9$ (8 borate + 2 HCl N/10, d'après SORENSEN. Cf. p. 209, de *The Determination of Hydrogen Ions*, édition 1928, par W. M. CLARK).

Ce pH s'entend à la température de $18^{\circ}6$, à 20° il prend la valeur : 8,89, à 23° : 8,87.

Nous rappelons que la solution de borate dont nous parlons est faite de la façon suivante : 12 g. 404 de BO^3H^3 sont additionnés de 100 cm^3 de soude N/1 et étendus à 1.000 cm^3 avec de l'eau privée de CO^2 par ébullition. Par précaution, les solutions servant à préparer les tampons sont conservées à l'abri du gaz carbonique, dans des vases munis d'absorbours à chaux sodée.

La quantité théorique de soude N/10, nécessaire pour neutraliser la deuxième fonction acide du stovarsol monosodique et la fonction OH de l'arsénoxyde, est ajoutée aux 25 cm^3 de solution tampon (les renseignements numériques sont rassemblés plus loin).

Dans (3) on introduit les quantités pesées d'acide arsenical et d'arsénoxyde, qui correspondent à la proportion choisie de forme réduite et de forme oxydée.

Sur le graphique, nous portons en abscisses le pourcentage 100 a , de forme réduite.

Ainsi chaque mesure porte sur $2/10.000^{\circ}$ de molécule d'acide ou d'arsénoxyde dans 35 cm^3 de solution tampon.

Lorsque B est ajusté sur 3 et le courant d'azote établi à travers l'appareil, comme il a été indiqué plus haut, on introduit 10 cm³ de solution tampon pH = 8,9 dans le vase B.

Au bout d'une demi-heure de passage rapide d'azote (600 cm³-700 cm³/minute), on fait passer le contenu de B dans A et on ferme 12.

Pour activer la dissolution de l'arsénoxyde, on chauffe le vase A au bain d'huile à 40° environ.

La dissolution effectuée, on ramène la température à 23°, et on commence les lectures de potentiel, en maintenant toujours le courant d'azote.

Les lectures sont faites de quart d'heure en quart d'heure et portées sur un petit graphique accessoire en fonction du temps, de façon à suivre l'allure du phénomène.

Renseignements numériques relatifs au stovarsol :

$a = 1 \%$	Oxyde	0,0002	$E_c = + 4 \text{ et } + 4$
	Acide monosodique.	0,0760	
	Soude N/10.....	2 cm ³	
$a = 25 \%$	Oxyde	0,0120	$E_c = - 54 \text{ et } - 53$
	Acide monosodique.	0,0577	
	Soude N/10.....	2 cm ³	
$a = 50 \%$	Oxyde	0,0241	$E_c = - 70 \text{ et } - 70$ $E_c = - 70 \text{ et } - 70$ $E_c = - 69 \text{ et } - 69$
	Acide monosodique.	0,0367	
	Soude N/10.....	2 cm ³	
$a = 75 \%$	Oxyde	0,036	$E_c = - 88 \text{ et } - 88$
	Acide monosodique.	0,0187	
	Soude N/10.....	2 cm ³	
$a = 99 \%$	Oxyde	0,0477	$E_c = - 128 \text{ et } - 128$
	Acide monosodique.	0,0004	
	Soude N/10.....	2 cm ³	

$E_h = + 0,177 \text{ volt (} t = 23^\circ \text{ pH} = 8,9)$

Voir le graphique n° 2

Sur le graphique n° 2, nous avons porté les valeurs définitives et stables du potentiel.

A titre d'exemple, nous avons reproduit dans un coin du graphique un des petits fragments de courbe, relative à une série de mesures; à chaque mesure correspond deux points : potentiels des deux électrodes; les lectures étant faites tous les quarts d'heure (nous ne reportons que les valeurs observées pendant une heure, mais en réalité, les lectures sont poursuivies pendant deux heures).

Lorsqu'on a affaire à un potentiel fixe d'équilibre, les lectures ne varient plus dès que la température est fixée, elles sont identiques d'une électrode à l'autre.

Cependant s'il reste des traces d'oxygène, il arrive qu'après une heure de passage d'azote, le potentiel ait baissé de quelques millivolts, ceci se présente principalement avec les systèmes à potentiels très négatifs, ou avec les systèmes où $a = 99\%$, qui sont très peu tamponnés et par suite très sensibles aux traces d'oxygène.

Ceci explique d'autre part, pourquoi les valeurs du potentiel pour $a = 99\%$ sont légèrement au-dessus de la courbe en S, régulièrement tracée.

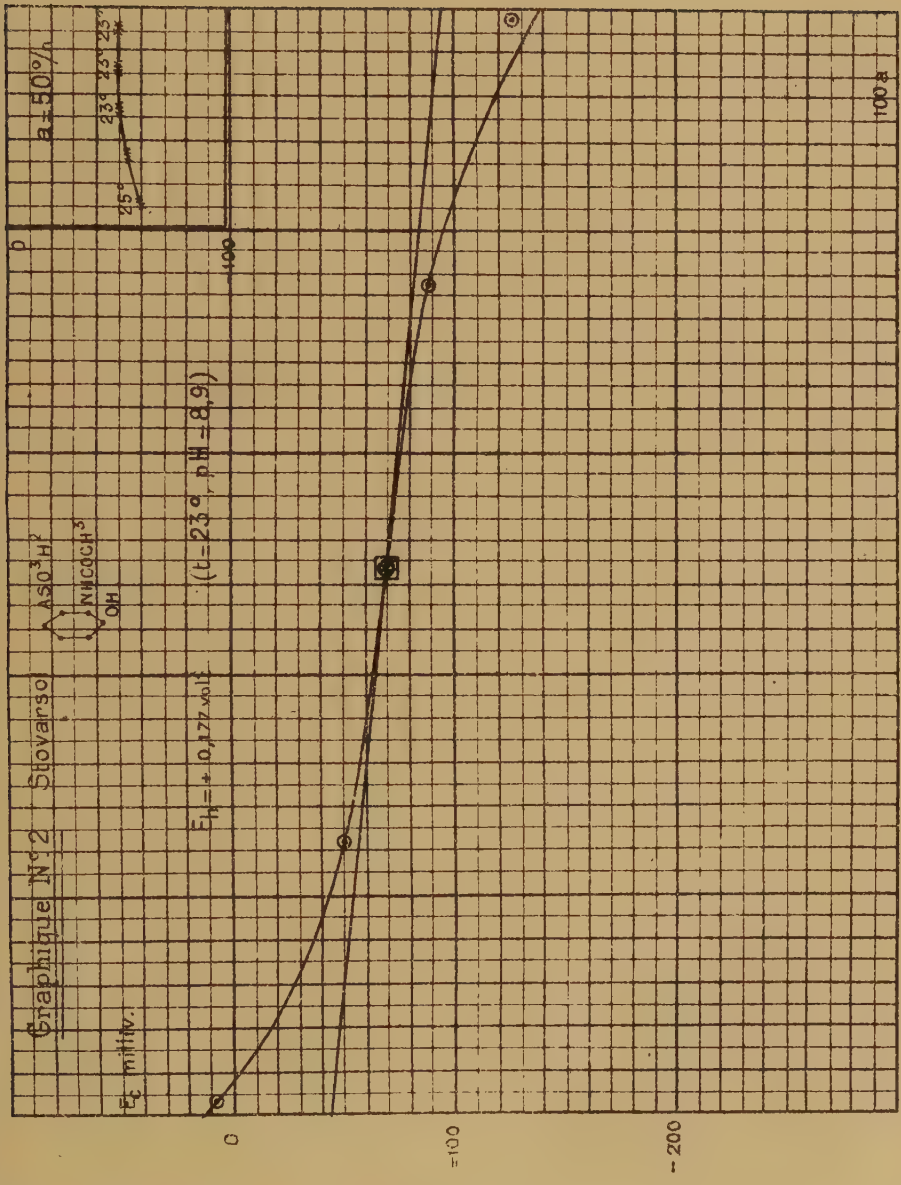
D'après ce graphique et d'après nos conventions, le potentiel du système : stovarsol/arsénoxyde sera à 23° pour un pH de 8,9 :

$$E_c = -70 \text{ millivolts}$$

et vis-à-vis de l'électrode à hydrogène :

$$E_h = -70 + 247 = +177 \text{ millivolts.}$$

Précision. — Les trois séries de mesures faites sur le système $a = 50\%$ ont donné la même valeur du poten-

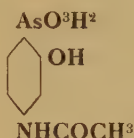


tiel. Ces trois séries portaient sur deux échantillons d'arsénoxyde.

Il semble donc que l'on puisse considérer ces valeurs comme représentant à ± 3 millivolts, le potentiel oxydo-réducteur du stovarsol.

Potentiel oxydo-réducteur du 270 Fourneau

Le 270 FOURNEAU a pour formule :



Il s'agissait d'en préparer l'arsénoxyde; cette opération est difficile. Etant donné, en effet, l'analogie de formule avec le stovarsol, on est tenté d'appliquer ici la même méthode de préparation de l'arsénoxyde. C'est ainsi que nous ayons obtenu, au début, des produits impurs ne donnant pas de potentiels reproductibles ni même pour certains échantillons de potentiels stables.

Ces arsénoxydes, soumis au dosage d'arsenic, nous donnaient des pourcentages d'arsenic variant de 25 % à 35 %. (As. % théorique : 31,1).

Voici les causes d'erreurs que nous avons démêlées :

1° La molécule d'arsenic est très fragile sous l'action des acides même dilués; à la température ordinaire, il y a coupure du groupe arsenical; il en résulte dans les arsénoxydes la présence d' As^2O^3 et de substances organiques non arsenicales.

Les dosages qui donnent des pourcentages exagérés d'arsenic sont ceux qui portent sur des arsénoxydes contenant de l'anhydride arsénieux.

2° Si, pour éviter la dégradation de la molécule, on opère à 0° ou même à 10°, la réduction se fait très lentement ou ne se fait pas.

Il en résulte la présence d'acide arsenical non réduit dans l'arsénoxyde.

Cet acide arsenical peut, en effet, très bien échapper aux lavages, car les sels du 270 sont peu solubles. Le sel de Na a une solubilité de 1/10^e; celui d'ammonium est encore moins soluble.

De fait, nous avons obtenu des arsénoxydes contenant de l'acide arsenical non réduit (sel ammoniacal), ce qui conduit à des potentiels stables, mais trop élevés, correspondant à des dosages trop faibles en arsenic.

C'est ainsi qu'un échantillon d'un tel arsénoxyde purifié par broyage avec du carbonate de soude nous a ensuite donné un potentiel plus faible de 70 millivolts.

3° L'arsénoxyde résultant de la décomposition par le sesquicarbonate est très fin; il faut cinq jours de passage au dessiccateur à vide sulfurique pour lui donner un poids constant. Si alors on dose l'humidité restante par la méthode exposée précédemment et mise au point, précisément pour le cas du 270, on constate que la substance contient encore 2 à 3 % d'humidité.

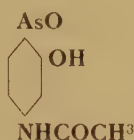
4° Une dernière cause d'erreur, qui s'introduit lorsqu'on veut purifier l'arsénoxyde par dissolution dans la soude, est sa grande oxydabilité en liqueur alcaline.

Une solution d'arsénoxyde dans la soude étendue, abandonnée quelques heures et reprecipitée par l'acide

acétique, donne, non l'arsénoxyde, mais l'acide arsenical reconnaissable au microscope.

Voici la méthode finalement adoptée pour la préparation de l'arsénoxyde du 270 :

Préparation de :



270 monosodique.....	10 grammes.
Eau.....	50 <i>cm</i> ³ , plus un peu de soude pour dissoudre à l'état disodique le sel monosodique peu soluble (solubilité 1/10 ^e).
IK.....	1 gramme.
HCl concentré.....	50 <i>cm</i> ³ .

On ajoute HCl en refroidissant. Il y a précipitation de l'acide arsenical sous forme de plaques minces allongées en pétales de marguerite ; la concentration augmentant, l'acide reste intact et ne se transforme pas en produit chlorhydrique, comme dans le cas du stovarsol.

Cependant, en effectuant l'addition brusquement et ne laissant pas se produire la précipitation de l'acide, on voit apparaître lentement, au sein du liquide des aiguilles enchevêtrées. ⁽¹⁾

(1) Ces cristaux ne sont pas dissociés par l'eau, aussi facilement que ceux du stovarsol. Si on les traite par de la soude étendue, ils ne se dissolvent pas instantanément ; en chauffant légèrement, la dissolution est accélérée et l'acide chlorhydrique est mis en liberté.

Les cristaux de ce composé arsenical chlorhydrique sont filtrés, lavés à l'eau et séchés au dessiccateur à vide pendant 12 heures.

Le dosage d'arsenic accuse As % = 27,69, ce qui correspondrait au complexe : 270 1/2 HCl. (Le composé du stovarsol, que nous avons isolé précédemment, correspondrait à stovarsol, 1HCl.

On fait passer SO_2 pendant une heure entre 20° et 25° (à température plus basse, la réaction est très lente). L'iode disparaît; il y a formation d'un corps jaune qui est un mélange de chlorure d'arsine et d'iodure d'arsine. On le décompose par l'eau et par le carbonate de Na, en agitant bien; on dissout ensuite ce produit dans de la soude privée d'oxygène, par passage d'un violent courant d'azote, maintenu une demi-heure.

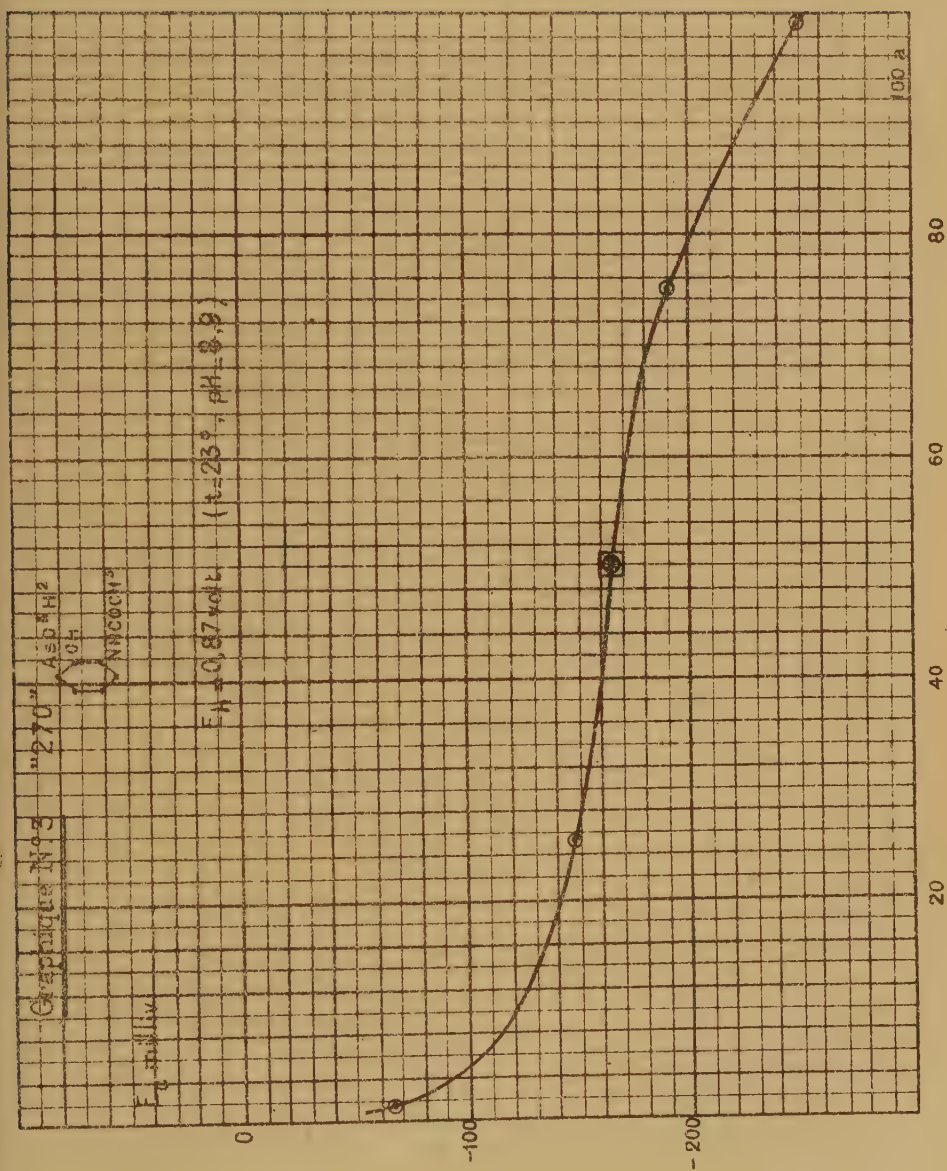
La solution est reprecipitée par CO_2 . Les impuretés ne précipitent pas; de plus, on obtient un précipité pulvérulent à gros grain, se formant lentement au sein du liquide. Ce précipité est facile à sécher en douze heures au dessiccateur à vide sulfurique. Si la précipitation est effectuée par l'acide acétique, l'arsénoxyde obtenu est gélatineux, impossible à sécher complètement au dessiccateur à vide: il s'oxyde très facilement par suite de sa finesse et de l'humidité retenue.

Dosage. — Trouvé: $\text{H}_2\text{O} \% = 0,316$; $\text{As} \% = 30,4$. — Théorique: $\text{As} \% = 31,1$.

L'accord est satisfaisant si on tient compte de l'humidité.

Les mesures faites sur cet arsénoxyde sont régulières: potentiel stable d'équilibre, le même pour les deux électrodes. (1)

(1) Les premiers oxydes de nos premières mesures étaient tous impurs; certains donnaient un potentiel stable mais accusaient un déficit inexplicable en arsenic, dû à la présence d'humidité d'une part, et de sel arsenical ammoniacal d'autre part. D'autres contenaient de l'anhydride arsénieux et donnaient des mesures irrégulières instables et continuellement décroissantes. (Il convient de remarquer que cette décroissance de potentiel semble être le fait des systèmes impurs, donnant soit des équilibres non entièrement réversibles, soit des réactions supplémentaires lentes qui introduisent des perturbations dans le potentiel.)



Renseignements numériques relatifs au 270 Fourneau

$a = 1\%$	Oxyde. 0,0004 Acide monosodique. 0,0765 Soude N/10. 2 cm^3	$E_c = -68 \text{ et } -69$
$a = 25\%$	Oxyde. 0,0120 Acide monosodique. 0,0580 Soude N/10. 2 cm^3	$E_c = -147 \text{ et } -148$
$a = 50\%$	Oxyde. 0,0241 Acide monosodique. 0,0387 Soude N/10. 2 cm^3	$E_c = -164 \text{ et } -165$ $E_c = -165 \text{ et } -165$
$a = 75\%$	Oxyde. 0,0362 Acide monosodique. 0,0185 Soude N/10. 2 cm^3	$E_c = -190 \text{ et } -188$
$a = 99\%$	Oxyde. 0,0477 Acide monosodique. 0,0004 Soude N/10. 2 cm^3	$E_c = -218 \text{ et } -221$

$E_h = 0,87 \text{ volt}$ ($t = 23^\circ$ pH = 8,0)

Voir le graphique n° 3

Potentiel oxydo-réducteur de l'acide phénol arsinique

Préparation de l'acide phénol arsinique :



Cet acide est préparé par action de l'acide arsénique, sur le phénol. — Il est purifié par plusieurs précipitations,

à partir de son sel de soude, en additionnant d'alcool sa solution aqueuse.

Préparation de l'oxyde de phénol arsine :



Phénol arsinate de Na	20 grammes
Eau.....	100 cm^3
KI.....	2 grammes
HCl concentré.....	100 cm^3

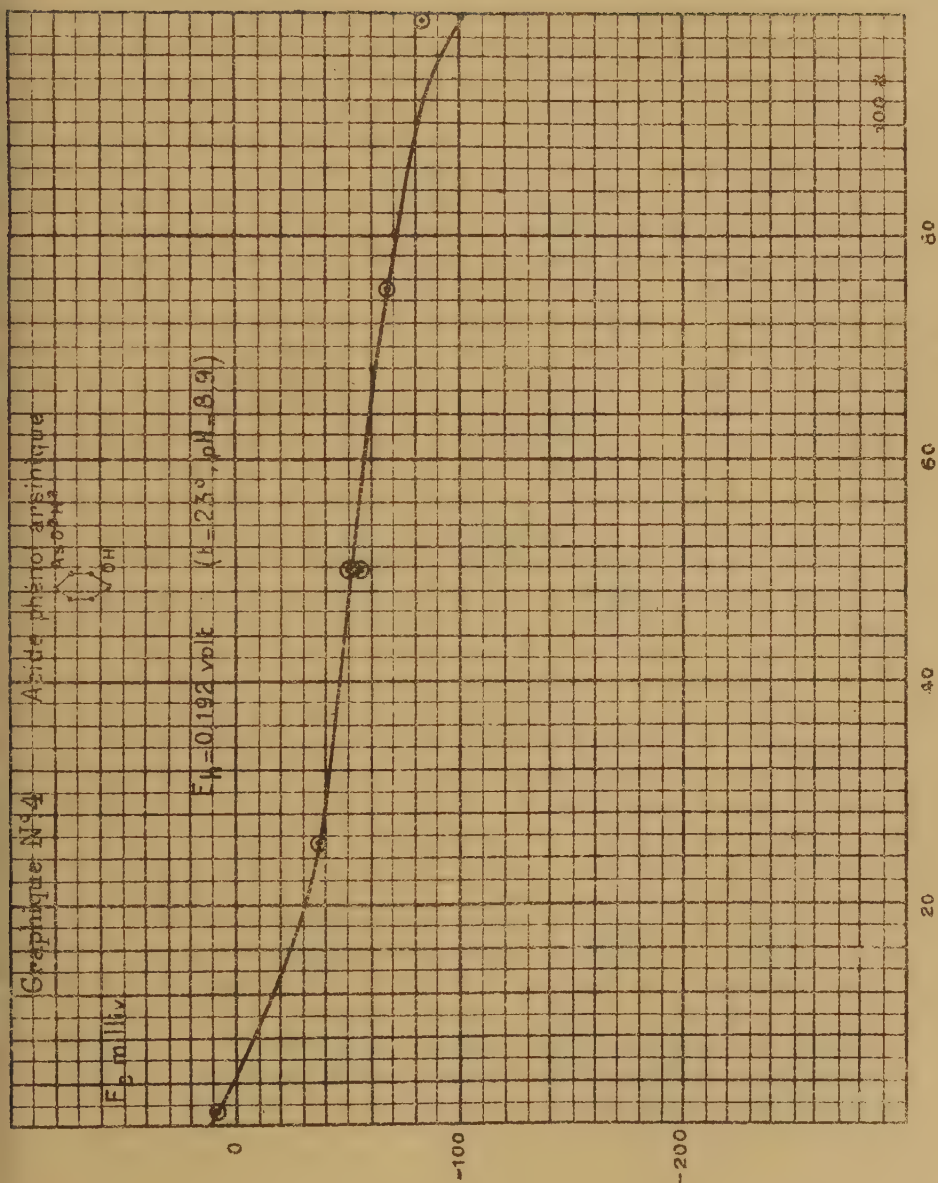
On fait passer SO^2 ; il y a disparition d'iode et formation d'une huile jaunâtre, que l'on sépare.

C'est le chlorure de phénol arsine (l'acide phénol arsinique étant soluble dans l'eau, on ne peut observer la formation d'un complexe chlorhydrique).

Le chlorure d'arsine est décomposé par le sesquicarbonate d'ammonium; la décomposition est lente, l'arsénoxyde formé est blanc; on le sépare et le broie avec du carbonate de Na. Après lavage et dessiccation au vide sulfurique, on obtient un produit dosant :

39,8 % d'arsenic et 0,2 % d'humidité; théorique : $As \% = 40,7$

Les mesures faites avec cet oxyde sont régulières. Voici les renseignements s'y rapportant :



Renseignements numériques relatifs à l'acide phénol arsinique

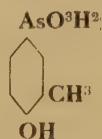
$a = 1 \%$	Acide monosodique. 0,0475 Oxyde. 0,0002 Soude N/10 2 cm^3	$E_c = + 7 \text{ et } + 7$
$a = 25 \%$	Acide monosodique. 0,036 Oxyde. 0,0093 Soude N/10 2 cm^3	$E_c = - 37 \text{ et } - 37$
$a = 50 \%$	Acide monosodique. 0,0240 Oxyde. 0,0184 Soude N/10 2 cm^3	$E_c = - 52 \text{ et } - 54$ $E_c = - 55 \text{ et } - 57$
$a = 75 \%$	Acide monosodique. 0,0120 Oxyde. 0,0276 Soude N/10 2 cm^3	$E_c = - 65 \text{ et } - 67$
$a = 99 \%$	Acide monosodique. 0,0004 Oxyde. 0,0364 Soude N/10 2 cm^3	$E_c = - 92 \text{ et } - 94$

$E_h = + 0,192 \text{ volt (t = } 23^\circ \text{ pH = } 8,9)$

Voir le graphique n° 4

Potentiel oxydo-réducteur de l'acide crésol arsinique

Cet acide a pour formule :



L'échantillon que nous avons utilisé appartenait à la collection du laboratoire de M. FOURNEAU et avait été préparé par action de l'acide arsénique sur le crésol (ortho).

Préparation de l'oxyde de crésol arsine

Acide crésol arsinique.....	10 grammes
Eau (plus un peu de soude)....	50 grammes
IK.....	2 grammes
HCl concentré.....	50 cm^3

Lorsqu'on ajoute l'acide HCl à la solution sodique de l'acide arsenical, l'acide crésol arsinique ne précipite pas.

Il n'y a pas formation apparente de complexe chlorhydrique.

Le passage de SO_2 provoque la réduction en chlorure d'arsine liquide. Ce dernier est décomposé par le sesquicarbonat d'ammoniaque et l'arsénoxyde obtenu, lavé, séché dans le vide sulfurique.

Dosage : As % = 37,2 (théorique : 37,9 %) ; H_2O % = 0,01.

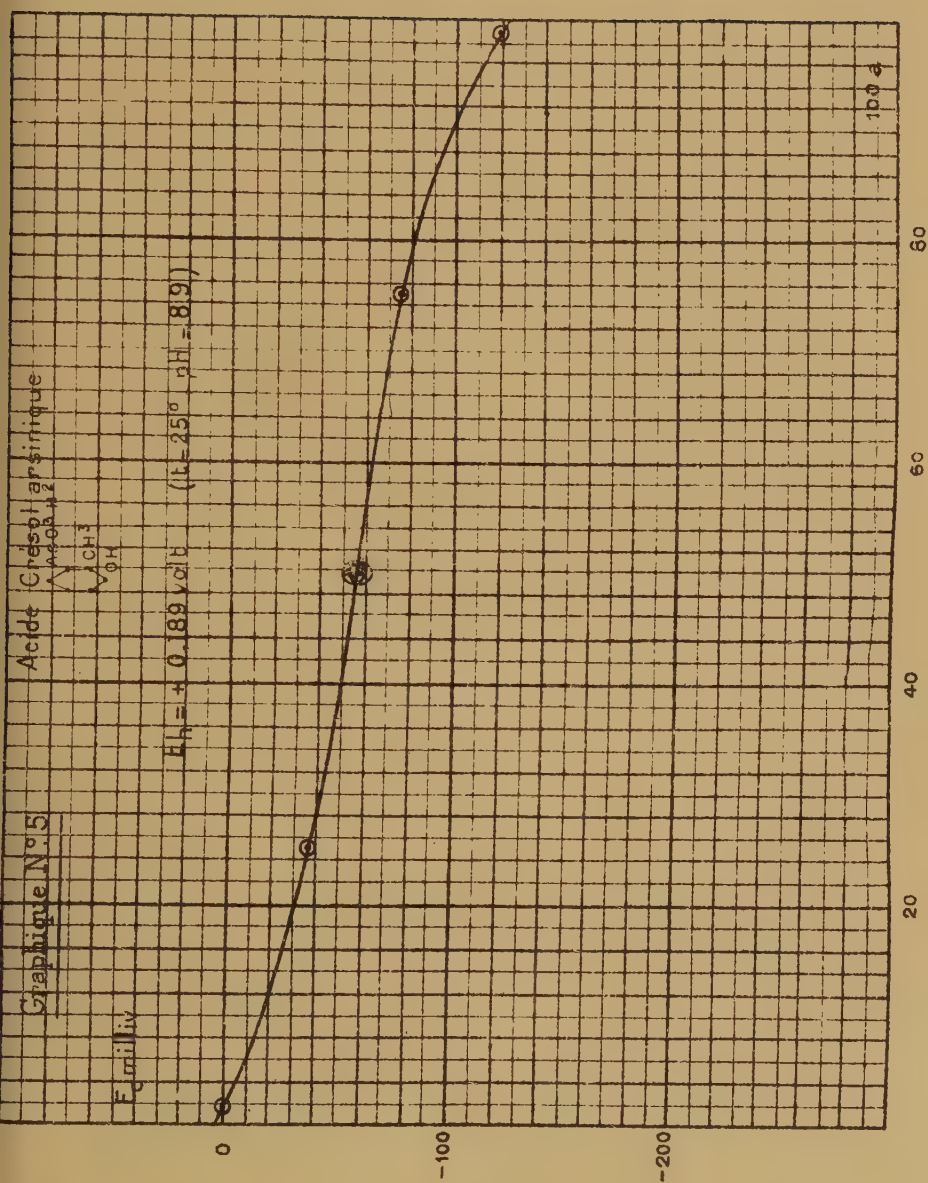
Le produit donne des mesures régulières.

*Renseignements numériques
relatifs à l'acide crésol arsinique*

$a = 1 \%$	Acide..... 0,0460 Oxyde..... 0,0002 Soude N/10..... 4 cm^3	$E_c = + 3 \text{ et } + 1$
$a = 25 \%$	Acide..... 0,0448 Oxyde..... 0,0099 Soude N/10..... 3,5 cm^3	$E_c = - 37 \text{ et } - 37$
$a = 50 \%$	Acide..... 0,0232 Oxyde..... 0,0192 Soude N/10..... 3 cm^3	$E_c = - 58 \text{ et } - 58$ $E_c = - 55 \text{ et } - 57$
$a = 75 \%$	Acide..... 0,0116 Oxyde..... 0,0297 Soude N/10..... 2,5 cm^3	$E_c = - 74 \text{ et } - 74$
$a = 99 \%$	Acide..... 0,0004 Oxyde..... 0,0392 Soude N/10..... 2 cm^3	$E_c = - 120 \text{ et } - 120$

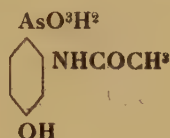
$E_h = 0,189 \text{ volt}$ ($t = 25^\circ$ pH = 8,9)

Voir le graphique n° 5



**Potentiel oxydo-réducteur de l'acide acétylamino 2 oxy 4
phényl arsinique (260 Fourneau)**

Cet acide a pour formule :



C'est un isomère du stovarsol et du 270 Fourneau déjà étudié.

On remarque que les fonctions acétylamino et phénoliques sont interverties par rapport au 270.

Le produit utilisé est un échantillon appartenant au laboratoire de M. FOURNEAU.

Préparation de l'arsénoxyde.

Acide arsenical.....	10 grammes
Eau (plus un peu de soude) ..	50 <i>cm</i> ³
HCl concentré.....	50 <i>cm</i> ³
IK.....	2 grammes

Lorsqu'on ajoute HCl à la solution de sel sodique contenant IK, l'acide arsenical précipite d'abord, puis apparition d'iode, disparaissant par agitation, formation parmi les cristaux d'une forme cristalline différente, enfin, la concentration augmentant, disparition presque totale du précipité et formation abondante d'iode.

Le chlorure d'arsine obtenu par passage de SO² est visqueux ; on le traite par le sesquicarbonate d'ammoniaque. L'arsénoxyde se forme lentement et se sépare sous forme d'une poudre légèrement brune.

Après dessiccation au vide sulfurique, on soumet le produit au dosage habituel :

Dosage. — Théorique : 31,1 % ; Trouvé : As % = 30 ; Humidité : 0,0.

Un deuxième échantillon d'arsénoxyde purifié par dissolution en liqueur alcaline et précipitation par l'acide acétique accusait :

As.....	31,05 %
Humidité.....	0,5 %

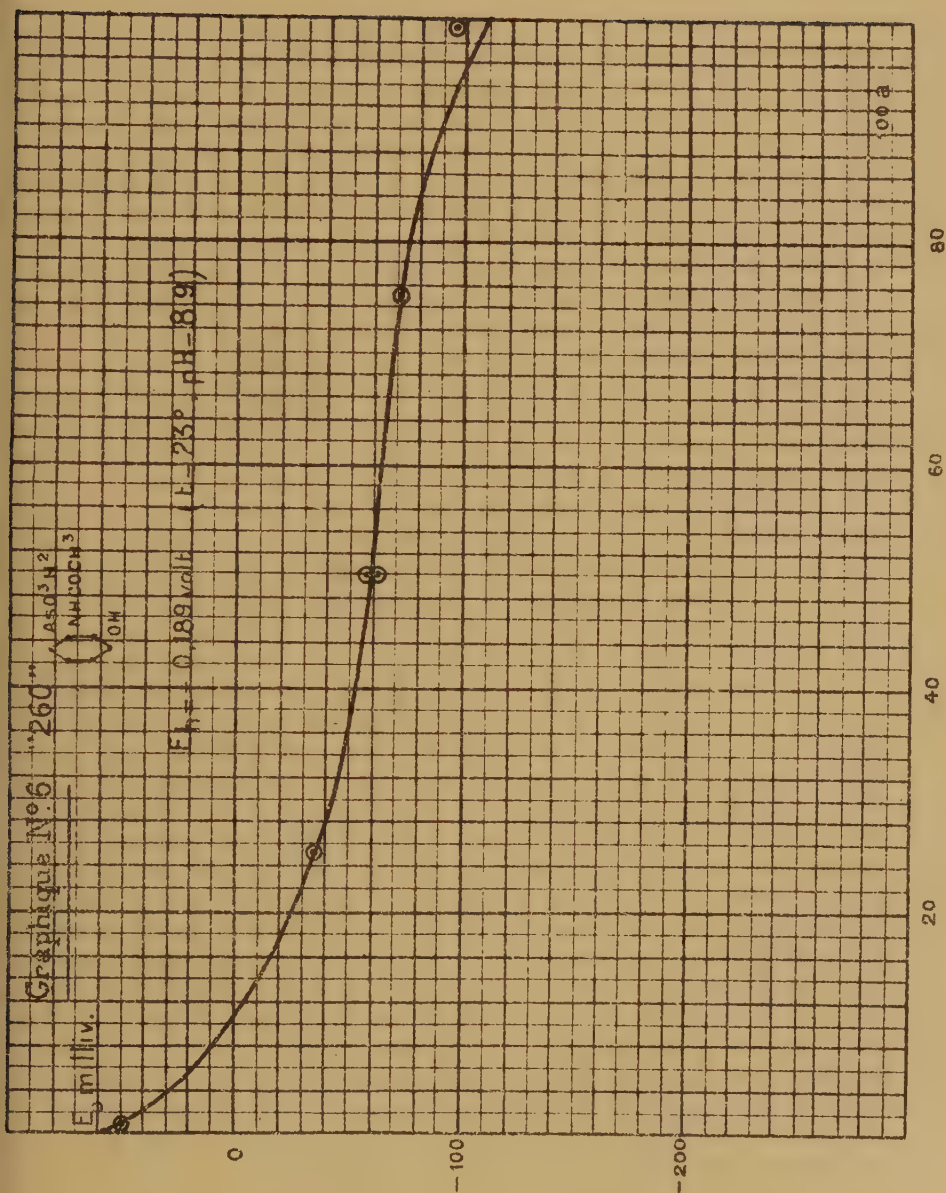
Les valeurs obtenues avec cet échantillon sont inférieures de 4 millivolts aux valeurs précédentes :

*Renseignements numériques
relatifs à l'acide acétylamino 2 oxy 4 phényl arsinique*

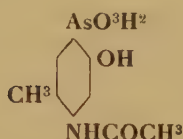
$a = 1 \%$	Acide..... 0,0576 Oxyde..... 0,0004 Soude N/10..... 4 cm ³	$E_c = + 70 \text{ et } + 70$
$a = 25 \%$	Acide..... 0,0436 Oxyde..... 0,0121 Soude N/10..... 3,5 cm ³	$E_c = - 35 \text{ et } - 37$
$a = 50 \%$	Acide..... 0,0291 Oxyde..... 0,0241 Soude N/10..... 3,5 cm ³	$E_c = - 58 \text{ et } - 58$ $E_c = - 62 \text{ et } - 62$
$a = 75 \%$	Acide..... 0,01455 Oxyde..... 0,03615 Soude N/10..... 2,5 cm ³	$E_c = - 72 \text{ et } - 72$
$a = 99 \%$	Acide..... 0,0005 Oxyde..... 0,0475 Soude N/10..... 2 cm ³	$E_c = - 97 \text{ et } - 97$

$E_h = 0,189 \text{ volt (t = 23° pH = 8,9)}$

Voir le graphique n° 6



Potentiel oxydo-réducteur de l'acide oxy 2 acétylamino 4
méthyl 5 phényl arsinique
(méthyle 270)



Ce corps a été préparé par nous dans la deuxième partie ; c'est l'homologue supérieur du 270.

Préparation de l'oxyde

Acide arsenical	2 grammes
Eau (plus quelques gouttes de soude)	10 cm ³
HCl.	10 cm ³
IK	0,3 gramme

Lorsqu'on ajoute des quantités croissantes d'HCl, à la solution du sel arsenical sodique, on observe la précipitation de l'acide en cristaux hexagonaux ayant la forme de pétales de marguerite et déjà décrits. Puis la concentration augmentant, ces cristaux se transforment en faisceaux de prismes et enfin se dissolvent dans un excès d'HCl.

Nous n'avons pu étudier le phénomène plus à fond, car nous ne disposions que de peu de produit.

Le mélange de chlorure d'arsine et d'iodure d'arsine obtenu par réduction au moyen de SO² est isolé et décomposé par le sesquicarbonate d'ammoniaque, on laisse

l'arsénoxyde digérer une nuit avec le liquide alcalin on filtre, lave, sèche au dessiccateur à vide sulfurique, privé d'air par un remplissage préalable avec de l'hydrogène.

L'oxyde ainsi préparé et soumis aux mesures potentiométriques donne un potentiel constamment décroissant; nous en concluons que l'oxyde est impur.

Ce produit est donc dissous dans la soude étendue, privée d'oxygène à la manière habituelle et maintenu à 40° pendant deux heures dans un courant d'azote.

L'arsénoxyde est reprecipité par l'acide acétique, filtré, lavé, séché au dessiccateur à vide sulfurique rempli préalablement d'hydrogène.

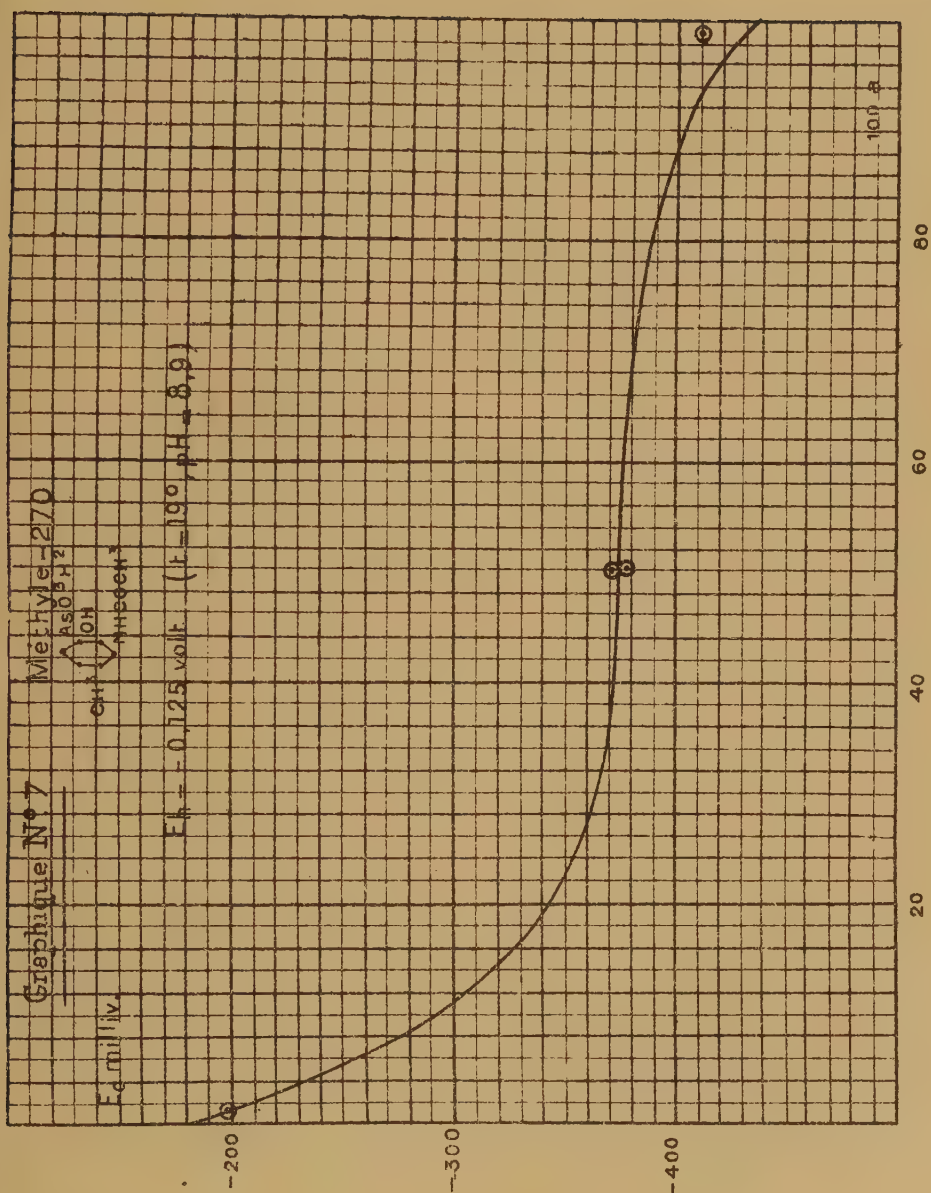
Cet oxyde accuse 5 % d'humidité et 22,8 % d'arsenic (théorique 29,3) si on tient compte de l'humidité, le pourcentage d'arsenic devrait être de 28,1 %; il y a donc un écart notable. Cet écart s'explique par la présence de produits organiques non arsenicaux qui ne sont pas éliminés dans la purification, mais ces impuretés ne gênent pas.

Nous n'avons d'ailleurs pas pu améliorer la pureté de l'arsénoxyde ni chercher une autre méthode de préparation, la quantité de matière dont nous disposions étant très réduite.

Les mesures faites sur ce produit sont régulières. Pour dissoudre l'arsénoxyde, on chauffe à 50°; le potentiel s'établit, très stable dès que la dissolution est complète. Les deux électrodes ne diffèrent que de 2 ou 3 millivolts.

Le potentiel est très négatif.

Les mesures ne sont faites que pour les valeurs : 1 %, 50 % et 99 % de a .



*Renseignements numériques relatifs aux Mesures
sur le Méthyl 270*

$a = 1 \%$	Acide monosodique. 0,0622 Arsénoxyde. 0,0005 Soude N/10. 2 cm.	$E_c = -200$ et -200
$a = 50 \%$	Acide monosodique. 0,0280 Arsénoxyde (1) 0,0330 Soude N/10. 3 cm.	$E_c = -373$ et -375 $E_c = -376$ et -379
$a = 99 \%$	Acide monosodique. 0,0006 Arsénoxyde (1) 0,050 Soude N/10. 2 cm.	$E_c = -410$ et -411
(1) L'arsénoxyde utilisé n'étant pas pur, il en résulte que le potentiel E mesuré sur le mélange : $a = 50 \%$, des quantités théoriquement pures, serait trop élevé, aussi la mesure réelle a-t-elle portée sur un excès d'arsénoxyde, soit sur 0,0330 au lieu de 0,0255, ce qui correspond à la correction due aux impuretés.		

$E_h = 0,125$ volt ($t = 19^\circ$ pH = 8,9)

Voir le graphique n° 7

Si dans les solutions $a = 50 \%$ et $a = 99 \%$, ou règnent des potentiels oxydo-réducteurs de -125 millivolts et -160 millivolts (pH = 8,9) on introduit, au sein du liquide avec une pipette effilée, une goutte de solution de bleu de méthylène, on constate que celui-ci se décolore instantanément.

Le potentiel du bleu de méthylène est en effet pour pH = 8,9 de -50 milliv., pareillement, le bleu de toluidine mais non le bleu de crésyle, est instantanément décoloré, dès son introduction dans l'intérieur du liquide.

Les potentiels de ces matières colorantes, étudiées par RAPKINE, STRUYK, WURMSER (*J. ch. phys.* 1929, 26 346) sont respectivement de -50 , -30 et -210 millivolts.

Nous signalons que cette méthode de mesure de potentiel, méthode très rapide, n'est en somme pas différente

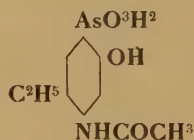
de la technique, dite de « microinjection » employée pour l'étude des potentiels cellulaires, par J. NEEDHAM et D. M. NEEDHAM, par RAPKINE et WURMSER, etc.

Nous remarquons que la valeur de E pour $\alpha = 99\%$ est un peu supérieure à ce qu'exigerait le tracé régulier de la courbe en S, nous avons constaté plusieurs fois cette particularité et croyons qu'il faut l'attribuer au très faible effet tampon de ces systèmes dans lesquels α est très petit, et sur le potentiel desquels les traces d'oxygène restées dans le liquide agissent encore.

Ce qui confirme cette manière de voir, c'est que dans les expériences correspondantes le potentiel tend à baisser lorsqu'on prolonge la durée du passage d'azote.

Potentiel oxydo-réducteur de l'acide oxy 2 acétylamino 4 éthyle 5 phényl arsinique (éthyle 270)

Ce corps a pour formule :



Il a été préparé dans la deuxième partie; c'est l'homologue du corps précédent et par conséquent du 270 FOURNEAU.

Préparation de l'oxyde. — Les premiers essais de préparation par la méthode ordinaire donnaient des oxydes impurs, conduisant à des mesures irrégulières; de plus nous avons constaté que le chlorure d'arsine se décomposait incomplètement par le sesquicarbonate et contenait

encore du chlore, ainsi que le montre un essai au fil de cuivre.

Si on dissout cet oxyde dans la soude étendue et que l'on reprécipite par l'acide acétique, on obtient un produit qui donne encore des mesures irrégulières.

Nous avons alors préparé l'oxyde en milieu sulfurique dilué :

Acide arsénique....	0,5 gramme
Eau.....	3 cm^3 plus un peu de soude
SO^4H^2 (20 %).	1 cm^3 5
IK.....	0,4 gramme

On refroidit en ajoutant l'acide sulfurique, l'acide arsenical précipite et l'iode est libérée ; on fait passer SO^2 en refroidissant et on abandonne une nuit le liquide saturé de SO^2 (le précipité d'abord blanc devient jaune, couleur de l'iodeure d'arsine) ; on filtre, lave, décompose par le sesquicarbonate d'ammoniaque, la couleur jaune de l'iodeure d'arsine disparaît dès le lavage à l'eau.

Après avoir rapidement lavé à l'eau plusieurs fois, on filtre et sèche au dessiccateur à vide sulfurique préalablement rempli d'hydrogène.

Cet oxyde donne encore des mesures sans cesse décroissantes ; on le dissout dans la soude étendue et privée d'air dans laquelle il est maintenu pendant deux heures, à une température de 40° et dans un courant d'azote.

On reprécipite par l'acide acétique, le produit obtenu est séché au dessiccateur avec les précautions d'usage. Cet oxyde, de même que celui du méthyl 270, accuse un déficit d'arsenic. Il donne au dosage : 24,2 %, au lieu de 27,8 %, et 3 % d'eau. Les impuretés organiques provenant de la coupure de AsO^3H^2 ne gênent pas, nous n'avons

pu les séparer. Cet oxyde donne d'ailleurs des mesures régulières.

Les valeurs du potentiel obtenues sont les mêmes que celles obtenues avec un échantillon d'arsénoxyde non purifié par dissolution dans la soude, mais reprécipité de sa solution méthanolique chaude par addition d'eau.

*Renseignements numériques relatifs aux mesures
sur l'éthyle 270*

$a = 1 \%$	Acide..... 0,0600 Arsénoxyde 0,0005 Soude N/10..... 4 cm ³	$E_c = -320$ et -320
$a = 50 \%$	Acide..... 0,0303 Arsénoxyde 0,0310 (1) Soude N/10 3,5 cm ³	$E_c = -452$ et -452
$a = 99 \%$	Acide..... 0,0006 Arsénoxyde 0,0620 (1) Soude N/10 2 cm ³	$E_c = -520$ et -520

(1) L'impureté de l'arsénoxyde est compensée par l'emploi d'un excès (0,0310 au lieu de 0,0269) dans la confection des mélanges soumis aux mesures.

$E_h = -0,202$ volt ($t = 19^\circ$ pH = 8,9)

Voir le graphique n° 8

La solution : $a = 99 \%$, ayant un potentiel de -270 millivolts, décolore instantanément une solution diluée de violet de crésyle ($E = -210$), introduite, goutte à goutte, dans le sein du liquide, par une pipette effilée.

Cas des acides nitrorésorcine arsinique et nitrophénol arsinique

Ayant d'abord l'intention d'étudier l'acide résorcine arsinique et ayant rencontré dans la préparation de



l'oxyde d'arsine des difficultés imprévues (voir plus loin), nous avons considéré l'acide nitrorésorcine arsinique. Le groupe nitro pouvait introduire des particularités intéressantes dans le potentiel et dans les propriétés thérapeutiques.

Préparation de l'arsénoxyde

Acide arsenical..	5 grammes
Eau.....	20 cm^3 plus quelques gouttes de soude (1)
HCl.....	20 cm^3
KI.....	0,4 gramme

La réduction par SO^2 est très rapide; il se forme un chlorure d'arsine liquide que l'on décompose par le sesquicarbonate; celui-ci dissout le produit; cela résulte de la présence dans la molécule d'un groupe NO^2 , accentuant le caractère acide de OH et de AsO.

Par addition d'acide acétique, l'arsénoxyde précipite; on filtre et sèche au dessiccateur à vide sulfurique. C'est un produit jaune parce que nitré.

Cet oxyde donne des mesures irrégulières avec potentiels décroissants, tendant vers une valeur fixe : $E_c = -100$ millivolts pour $\alpha = 50\%$. Devant ces anomalies, nous nous sommes efforcés d'améliorer la pureté du produit.

(1) Lorsqu'on ajoute l'acide HCl à la solution sodique de l'acide arsenical, il y a d'abord précipitation de l'acide en bâtonnets prismatiques, puis dissolution complète, pour une concentration suffisante de l'acide HCl, et par suite sans doute de la formation d'un complexe chlorhydrique.

Si on étend d'eau cette solution chlorhydrique on voit réapparaître les cristaux d'acide arsenical, ils disparaissent à nouveau si on ajoute HCl.

Ce comportement est analogue à celui déjà observé avec le stovarsol, il fait toucher du doigt le processus de formation du complexe chlorhydrique. Lorsque les chances de rencontre entre les molécules d'acide arsenical et d'acide HCl sont assez grandes par suite d'une concentration suffisante en HCl, la molécule d'acide arsenical retient dans sa sphère d'action les ou la molécule d'HCl et donne un complexe, stable seulement en milieu HCl concentré.

Par exemple, un arsénoxyde a été préparé en décomposant simplement par l'eau l'halogénure d'arsine, ce qui donne directement l'arsénoxyde et évite la dissolution dans le sesquicarbonaté puis la reprécipitation sous forme d'un produit très fin, très facilement oxydable.

L'arsénoxyde préparé à l'eau accuse :

$$\text{As} = 30,2 \% \text{ (théorique } 30,6 \%)$$

Il semble donc pur ; il donne cependant des mesures aussi irrégulières que les premières.

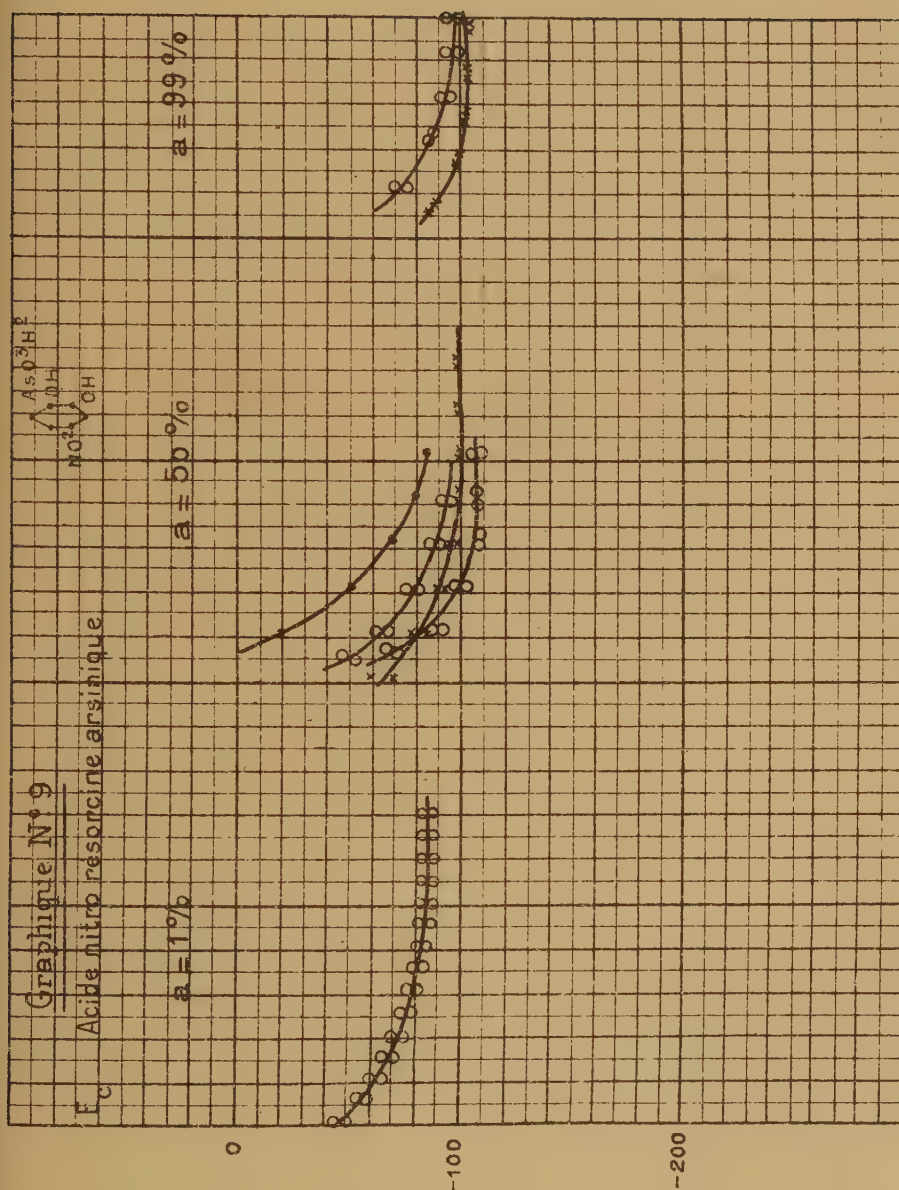
Nous avons constaté qu'il contient des traces de chlore. (Traitement par l'acide nitrique étendu chaud, filtration ; on ajoute dans le filtrat : NO^3Ag , on constate la formation d'un louche, qui se rassemble par chauffage en un précipité cailleboté d' AgCl .)

Nous avons donc purifié cet oxyde par dissolution dans la soude étendue et reprécipitation par l'acide acétique. Cette précipitation très lente donne un produit cristallin (aiguilles assemblées en houppes) dosant : 30,5 d'arsenic (théorique : 30,6 %) mais donnant des mesures semblablement anormales.

Les purifications par dissolution dans la soude ont été répétées deux fois en atmosphère d'azote.

Malgré ces manœuvres qui avaient réussi pour les autres arsénoxydes (270, méthyle 270 et éthyl 270), les mesures gardent la même physionomie. Savoir : potentiel décroissant tendant vers $E_c = -100$ millivolts, valeurs-limites du potentiel sensiblement identiques, quel que soit le rapport Red/Ox.

Le graphique n° 9 rassemble les principaux résultats obtenus avec la technique et les proportions habituelles.



Pour montrer la variation du potentiel dans le temps, nous avons divisé le graphique en plusieurs régions affectées chacune à une valeur de a et dans chaque région, nous avons porté les potentiels des électrodes tous les quarts d'heure. Chaque fragment de courbe est obtenu avec un des échantillons, préparés comme il vient d'être dit.

Notons que les mesures obtenues pour $a = 99\%$ sont presque régulières, puisque le potentiel se stabilise très rapidement.

Que faut-il penser de ces anomalies?

Nous estimons avoir éliminé les perturbations dues aux impuretés et avoir opéré sur des arsén oxydes pratiquement purs. Cependant, il nous a été impossible de produire des phénomènes analogues à ceux déjà observés précédemment.

Tout se passe comme si le fait de mettre en solution les produits provoquait des réactions supplémentaires se superposant à l'équilibre oxydo-réducteur entre $RAsO$ et $RAsO^3H^2$.

La présence du groupe NO^2 était ici la seule singularité évidente, vis-à-vis des oxydes précédents.

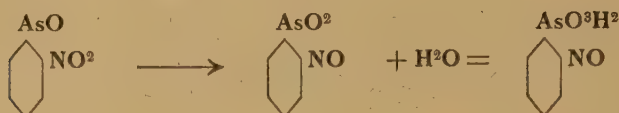
Afin de vérifier son influence, nous avons donc effectué, sur l'acide nitro-phénol arsinique, les mêmes mesures que sur l'acide nitro-résorcine arsinique.

Nous avons constaté pareillement l'existence d'un potentiel décroissant et tendant vers une limite.

Nous ne voyons pas d'explications certaines de l'influence de NO^2 sur l'équilibre oxydo-réducteur des corps nitrés en question.

Il n'est pas illogique de penser à une isomérisation des produits en présence.

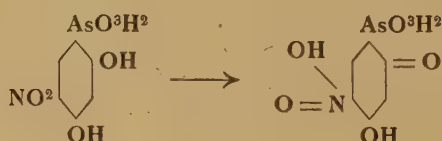
KARRER, *B.* **47**, 1783 (1914) signale, en effet, comme possibles les transformations suivantes :



transformations qui rappellent celle constatée par CIAMICIAN et SILBER (*B.* **34**, 2040.)



Une théorie classique suppose également possible dans le cas des nitro-phénols une isomérisation vers la forme quinonique :



Dans les deux cas la transformation donne naissance à de nouvelles formes susceptibles d'entrer en équilibre (mélange de deux systèmes oxydo-réducteurs) avec les formes initiales.

La forme quinoïdique, en particulier, fait penser à l'équilibre des quinones/hydroquinones.

Nous verrons plus loin que des formes oxydées ou réduites, RAsO^3H^2 , $\text{R}'\text{AsO}$, peuvent donner lieu à un équi-

libre, bien que les radicaux-soutiens ne soient pas identiques.

Quoiqu'il en soit, et malgré les conclusions incertaines dont nous disposions à leur sujet, nous avons cru bon de rapporter ces expériences.

Il est d'ailleurs probable que l'équilibre théorique : acide/oxyde de nitro résorcine arsine sera au voisinage de $E_c = -100$, $E_h = +150$ pour $\text{pH} = 8,9$, $t = 20^\circ$.

Voici les observations que nous avons faites à propos de l'acide résorcine arsinique :

Essais relatifs à l'acide résorcine arsinique. — Si on essayait de préparer l'arsénoxyde par la méthode usuelle, on obtient toujours un dérivé iodé, même si on ajoute IK en liqueur réductrice sulfureuse.

Avec les proportions habituelles suivantes :

Acide.....	5 grammes
Eau (plus quelques gouttes de soude).....	10 cm^3
IK.....	0,5 gramme
HCl.....	10 cm^3 .

on obtient, après passage de SO_2 (pendant une heure et repos d'une nuit), filtration, lavage et décomposition par le sesquicarbonate d'ammoniaque laissé en contact pendant six heures, une petite quantité d'un produit blanc pulvérulent.

L'acide résorcine arsinique étant soluble dans l'eau, on ne peut observer la formation de complexe chlorhydrique.

La substance blanche obtenue contient de l'iode ; traité par les acides même étendus ou les alcalis, elle abandonne son iode.

Nous avons pu doser cet iode en chauffant un poids

connu de substance avec de l'acide nitrique à 56 %, pendant 30 minutes et titrant l'acide iodhydrique libéré par le nitrate d'argent et le sulfocyanure.

Nous avons trouvé une quantité d'iode : 37 %, correspondant à la formule :



Les composés iodés sur l'arsenic étant très facilement hydrolysés par l'eau, nous ne devons pas avoir affaire à un oxyiodure d'arsine. Il se pourrait donc que l'iode soit fixé sur le noyau.

Ce qui est remarquable, c'est que ce produit donne, avec l'acide résorcine arsinique, des systèmes oxydo-réducteurs très bien définis et très stables ; les deux électrodes prenant exactement le même potentiel.

Nous avons effectué, trois séries de mesures avec $a = 1 \%$, $a = 50 \%$, $a = 99 \%$.

*Renseignements numériques correspondants au cas
de l'acide resorcine arsinique*

$a = 1 \%$	Acide..... 0,0460 Oxyde..... 0,0004	$E_c = + 4 \text{ et } + 7$ $t = 19^{\circ} \text{ pH} = 8,9$
$a = 50 \%$	Acide..... 0,0234 Oxyde..... 0,0200	$E_c = - 22 \text{ et } - 22$ $t = 19^{\circ} \text{ pH} = 8,9$
$a = 99 \%$	Acide..... 0,0008 Oxyde..... 0,0400	$E_c = - 20 \text{ et } - 20$ $t = 19^{\circ} \text{ pH} = 8,9$

On voit que les premières mesures accusent entre les deux électrodes une légère différence.

Les deux autres par contre, sont très bien tamponnées

et donnent toutes deux la même valeur pour les deux électrodes et cela bien que le rapport a varie de 50 à 99 %. Ici, la courbe en S serait très aplatie.

CRITIQUE DES RÉSULTATS ET SIGNIFICATION

Les valeurs numériques des potentiels que nous avons déterminées doivent subir deux sortes de critiques.

1° Les nombres donnés représentent-ils avec exactitude le potentiel oxydo-réducteur des systèmes chimiques soumis aux expériences?

2° Si cet accord existe, ces potentiels ainsi mesurés, sont-ils les potentiels oxydo-réducteurs, des systèmes chimiques purs, théoriquement envisagés?

La première question trouve sa réponse dans l'examen, déjà fait, des causes d'erreurs expérimentales.

Nous rappellerons donc simplement que, toutes choses égales d'ailleurs, les différentes erreurs possibles sur E sont les suivantes :

ΔE résultant d'une erreur sur a	1 milliv.
— " — pH	3,5 milliv.
— " — t	1 milliv.

soit, dans le cas le plus défavorable, un ΔE total de $\pm 5,5$ millivolts, ce qui s'accorde avec les écarts expérimentalement constatés dans les différentes mesures relatives à un même produit.

Cette erreur est faible et affecterait très légèrement le classement des arsenicaux dans l'échelle d'oxydo-réduction, le 270 restant nettement à part des autres arsenicaux étudiés.

La deuxième question mérite un examen approfondi.

En effet, nous n'avons, en général, jamais pu préparer d'arsénoxyde rigoureusement pur. Les purifications répétées, imposées aux différents arsénoxydes, ont conduit à des produits dosant :

	As trouvé (avec correction d'humidité)	As calculé
Stovarsol.....	30,95	31,1
270.....	30,43	31,1
Ac. phénol arsinique.....	39,82	40,7
Ac. crésol arsinique.....	37,2	37,9
260.....	31,1	31,1
Ac. nitro résorcine arsinique.....	30,5	30,6
Méthyl 270.....	24	29,3
Ethyl 270.....	25	27,8

les déficits peuvent être dus à une légère oxydation superficielle des arsénoxydes, difficiles à éviter lors de la filtration de l'arsénoxyde humide, mais surtout à l'entraînement, par absorption des impuretés minérales ou organiques de la solution sodique, au sein de laquelle on effectue la purification par précipitation.

En effet, ces arsénoxydes ne sont, en général, pas cristallisés; ils présentent même l'aspect colloïdal. Ces propriétés adsorbantes sont mises en évidence par la faculté, déjà signalée, que possèdent les arsénoxydes, de retenir énergiquement l'humidité, au point qu'un séjour prolongé dans l'exsiccateur à vide sulfurique, jusqu'à poids constant, leur laisse quelquefois 5 % d'eau adsorbée.

Exceptionnellement, les arsénoxydes cristallisés : stovarsol, acide résorcine arsinique, ou en gros grains, 260, donnent précisément des dosages exacts. Au contraire, les arsénoxydes contenant de l'eau : 270 (H_2O 0,3 %), phénol arsinique (0,2 %), méthyl 270 (5 %), éthyl 270 (3 %) sont ceux qui contiennent le plus d'impuretés.

L'influence de ces impuretés sur le potentiel peut être de deux sortes :

1° Le rapport a est modifié. Par exemple, un dosage accusant 30,1 d'arsenic au lieu de 31,1, correspondrait à environ 3 % d'impureté, soit, sur a , une erreur de 1,6 % et sur E une erreur de 1 millivolt. Cette influence peut être négligée pour la plupart des arsénoxydes étudiés, mais le méthyl et l'éthyl 270 donnent des arsénoxydes contenant jusqu'à 25 % d'impuretés, ce qui entraînerait sur a une erreur de 10 % si la mesure ($a = 50$ %) était faite avec les proportions théoriques de corps supposés purs. Nous avons évité cette erreur en opérant sur un excès d'arsénoxyde calculé, afin de compenser le déficit en oxyde pur.

2° Les impuretés de l'arsénoxyde peuvent enfin agir directement sur le potentiel lorsqu'elles sont oxydantes ou réductrices ou lorsqu'elles introduisent des réactions secondaires.

Nous avons envisagé ces éventualités et avons montré qu'alors la mesure potentiométrique n'était pas régulière, c'est-à-dire était affectée d'une variation continue dans le temps.

Nous nous sommes donc toujours efforcé d'éliminer les impuretés de cette sorte et, en particulier, l'anhydride arsénieux. Nous avons, d'autre part, constaté que l'introduction artificielle d'arsénite de Na produisait bien, dans les mesures, des irrégularités analogues.

Il reste que les mesures portant sur des oxydes impurs *ne permettent pas d'affirmer, rigoureusement*, si nous avons mesuré le potentiel oxydo-réducteur théorique des arsenicaux considérés.

Cependant, ainsi qu'il résulte des considérations ci-

dessus, il est très probable que les potentiels obtenus sont très voisins des potentiels théoriques mesurables avec des arsénoxydes absolument purs.

Et nous pensons que le classement dans l'échelle d'oxydo-réduction des arsenicaux étudiés peut être établi d'une façon assez rigoureuse, grâce aux potentiels déterminés expérimentalement dans ce travail.

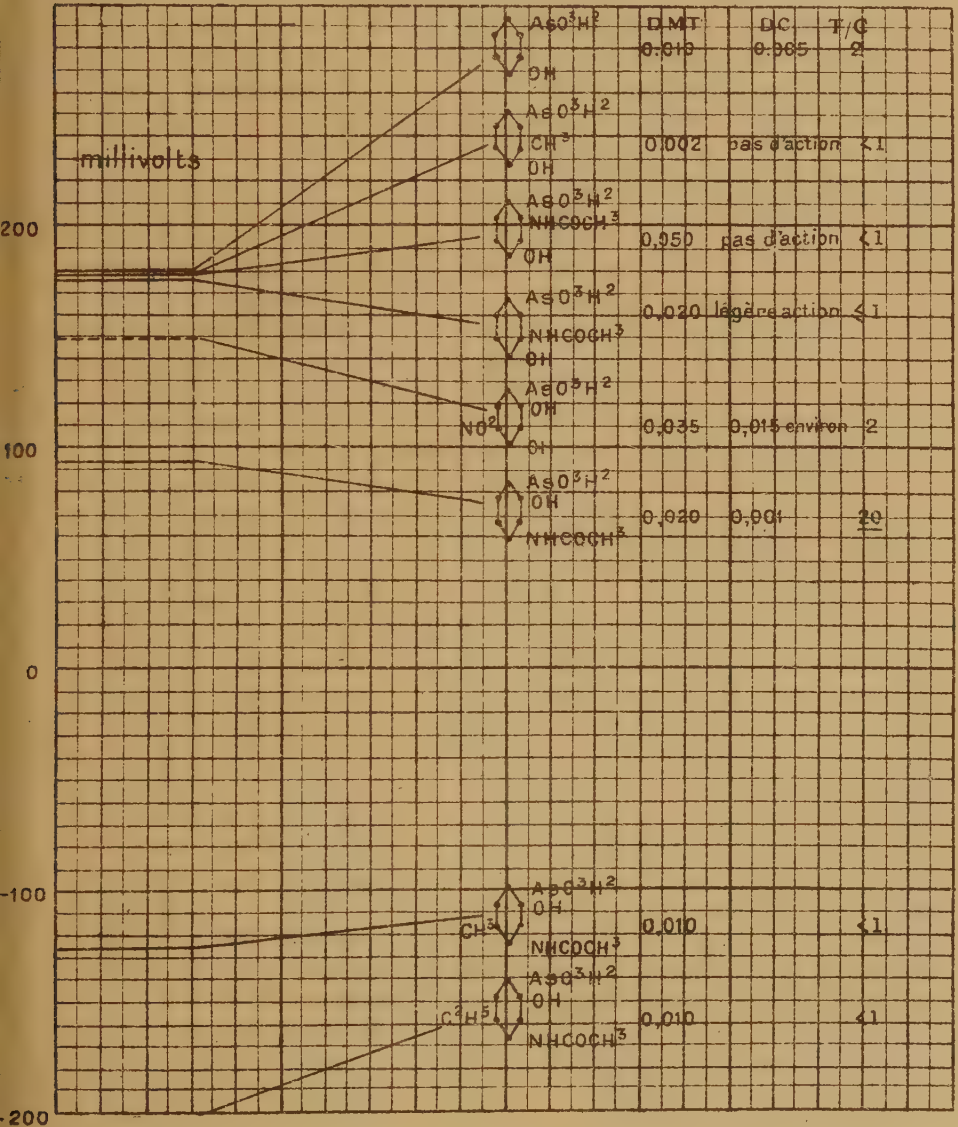
Voici un tableau qui rassemble ces résultats potentiométriques et les caractéristiques chimico-thérapeutiques correspondantes.

D. M. T. désigne la dose maximum tolérée.

D. C. désigne la dose curative agissant sur une souris de 20 grammes, trypanosomée.

T/C. désigne l'indice chimico-thérapeutique : dose tolérée/dose curative.

Potentiels oxydo-réducteurs et actions thérapeutiques sur les trypanosomiasés des souris



CONCLUSIONS

L'examen de ce tableau montre que le **270 Fourneau** est nettement isolé des autres acides arsenicaux (100 millivolts au-dessous et 200 millivolts au-dessus des plus rapprochés dans le classement oxydo-réducteur).

Il est donc nettement moins réductible que les corps situés au-dessus et beaucoup plus facilement que les corps situés au-dessous.

Si un milieu organique réducteur possède un potentiel oxydo-réducteur, c'est-à-dire une sorte de stabilité, de niveau constant, dans ses « vertus » réductrices, ce milieu réduira tous les acides ayant un potentiel plus élevé et ne réduira pas ceux ayant un potentiel inférieur. Il réduira d'autant plus facilement un acide que l'écart entre les deux potentiels sera plus grand.

Voici donc une série d'acides arsenicaux, les uns : acide crésol arsinique, phényl arsinique, stovarsol, 260, acide nitro-résorcine arsinique, ont des toxicités variant de 0,002 à 0,050 (certainement en relation avec la vitesse d'élimination) et des actions thérapeutiques insignifiantes. Les autres ont des actions également insignifiantes et des toxicités de 0,010.

Entre les deux, un corps, le 270 FOURNEAU, est peu toxique; il possède une efficacité très grande et un $T/C = 20$. Ce corps possède un potentiel oxydo-réducteur intermédiaire entre les potentiels oxydo-réducteurs des deux autres groupes.

Si le processus d'action dépend de la transformation des acides arsiniques en oxyde d'arsine par suite de l'existence d'un potentiel oxydo-réducteur, régnant dans certains organes du corps de l'hôte ou du parasite, la quantité d'oxyde d'arsine fabriquée à chaque instant *dépendra de la place de ce potentiel oxydo-réducteur*, dans l'échelle d'oxydo-réduction.

Soit : P_x le potentiel oxydo-réducteur du milieu actif inconnu X ;

Soit : P_a le potentiel oxydo-réducteur de l'arsenical expérimenté A.

1° Si P_x , est très inférieur à P_a , l'acide A sera réduit très rapidement et une quantité importante d'oxyde d'arsine libérée en peu de temps. Si l'élimination est rapide, la toxicité pourra être faible et l'action, énergique mais passagère, donc non curative.

Si l'élimination est lente, la toxicité pourra être grande et l'action grande, mais T/C sera petit, sinon inférieur à 1. Ce pourrait être le cas de l'acide phénol arsinique et de l'acide crésol arsinique.

2° Si P_x , est très proche de P_a et plus petit, l'acide A sera réduit très lentement. Une quantité minime d'oxyde d'arsine sera libérée à chaque instant, quantité toujours suffisante, étant donné la grande action sur les trypanosomes pour détruire ceux-ci. Si, de plus, l'élimination est assez lente, l'efficacité sera très grande ; ce serait le cas du 270 FOURNEAU.

3° Si P_x supérieur à P_a , l'acide A n'est pas réduit et l'efficacité sera insignifiante ; ce serait le cas du méthyle et de l'éthyle 270 FOURNEAU.

Ainsi, il n'apparaît pas que la seule détermination des potentiels oxydo-réducteurs des acides arsenicaux permettent

de régler la question de la réduction, *in vivo*, de ces produits et de l'importance présumée de l'arsénoxyde comme stade intermédiaire dans le processus curatif.

Naturellement, les quelques expériences exposées relatives à l'étude toute nouvelle des potentiels oxydo-réducteurs arsenicaux, ne peuvent être considérés comme apportant des conclusions définitives, mais comme une introduction à une série de travaux possibles dans un domaine inexploré.

Il semblerait particulièrement indiqué d'étudier parallèlement les vitesses d'élimination, car c'est là un facteur très important, pour décider du mode d'action en fonction du potentiel de réduction.

Il est certain que des corps, tels que l'uroselectan, traversant l'organisme en quelques minutes, ne doivent pas être mis sur le même pied qu'un produit tenace et longtemps retenu par quelques organes privilégiés (foie, rate, etc...)

Nous citons le cas de l'acide phénol arsinique actif à la dose de 5 milligrammes et toxique à celle de 10 milligrammes sur les trypanosomes de la souris (Trip. *Brucei*). Il est légitime de penser que si la vitesse d'élimination variait, mais non le potentiel oxydo-réducteur, sa toxicité varierait continuellement; l'efficacité restant sensiblement constante.

Et on aperçoit un jeu d'influences contradictoires sur C et T entre lesquelles un juste balancement assurerait les réussites singulières de corps tels que le 270 FOURNEAU.

La spécificité des produits vis-à-vis des parasites, les localisations de ceux-ci dans l'organisme, les conditions de pénétration des médicaments, leur filtration sélective à travers les membranes, leur combinaison avec les sub-

stances biologiques sulfhydrilées ou non, multiplient les problèmes.

La solution de ces derniers se rattache certainement dans beaucoup de cas à la connaissance des propriétés physiques et de la structure moléculaire intime des corps, ce qui conduit à comparer ces dernières avec le comportement physiologique.

Une pareille comparaison a été l'objet de la troisième partie de notre travail.

A ce propos, nous avons été amené à étudier des systèmes oxydo-réducteurs d'un genre nouveau et à mettre au point une méthode de mesure.

La partie physico-chimique de notre travail fait suite à la partie purement chimique ou la conditionne. Nous rappelons les principaux résultats de cette dernière.

1° La condensation directe de l'acide arsénique avec les dérivés de la résorcine est impossible dans les conditions très variées choisies.

2° Mise au point d'une préparation des phénols substitués et préparation de dérivés nombreux et d'acide arsenicaux.

3° Étude et mise en évidence de la dissociation basique des acides mono-arylarsiniques avec préparation de complexes : acide mono-arylarsinique, HCL.

4° Étude de la préparation d'arsénoxydes.

5° L'introduction d'une chaîne méthyle ou éthyle dans le

270 Fourneau fait disparaître l'activité thérapeutique.

*Laboratoire de Chimie thérapeutique
de l'Institut Pasteur de Paris.*

Novembre 1930.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ :

Application des rayons X à la Chimie

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 17 Décembre 1930.

P^r le Doyen de la Faculté des Sciences,

L'ASSESEUR,

Signé : ILLISIBLE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Signé : ILLISIBLE.

